

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt
der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Direktor Prof. Dr. W. Mutschler

Follow-up-Studie zur Funktion von krankheitsspezifischen Serumantikörpern
bei erstgradigen Angehörigen von Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa
als möglicher Hinweis auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität München

vorgelegt von

Henrik-Christian C. Hollay

aus München

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. C. Folwaczny
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Th. Ochsenkühn
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. H. Török
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	20.02.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Allgemeines und Epidemiologie

1.1.1. Epidemiologische Daten

1.1.2. Ätiologie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa

1.1.3. Das Krankheitsbild des Morbus Crohn

1.1.4. Das Krankheitsbild der Colitis ulcerosa

1.2. Die krankheitsspezifischen Antikörper und ihr Vorkommen

2. Zielsetzung der Arbeit

3. Material und Methodik

3.1. Das Studienkollektiv

Die Aufteilung der befragten Angehörigen nach

3.1.1. der Grunderkrankung der zugehörigen Patienten

3.1.2. dem Stammbaum

3.1.3. dem Alter

3.1.4. dem Geschlecht

3.1.5. dem Vorkommen und der Verteilung der krankheitsspezifischen Antikörper

3.2. Der Fragebogen

3.3. Die statistische Auswertung

4. Ergebnisse

4.1. Neuerkrankungen

4.2. auffällige Zeichen oder Symptome

4.3. Koloskopiebefunde

5. Diskussion

5.1. Studiendesign und Methoden

5.2. Bewertung der Ergebnisse

5.3. Schlussfolgerungen

6. Zusammenfassung

7. Anhang

8. Literaturverzeichnis

9. Lebenslauf und Danksagung

1. Einleitung

1.1.Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Allgemeines und Epidemiologie

Die Inzidenzraten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zeigen sowohl regionale als auch ethnische Unterschiede: bei Schwarzen, Arabern, israelischen Juden, Franzosen, Italienern und Spaniern kommen die beiden Krankheiten selten vor. Juden, die in Europa oder Nordamerika leben, sowie die übrige Bevölkerung der westlichen industrialisierten Welt erkranken häufiger an Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht festzustellen [Hyams JS. 2000, Karlinger K. 2000, Langholz E. 1997, Lochs H. 1985].

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen können in allen Altersstufen auftreten, es hat sich jedoch herausgestellt, dass die Inzidenzrate zunächst einen Höhepunkt um das 20.

Lebensjahr und später einen weiteren um das 60. Lebensjahr aufweist [Karlinger K. 2000].

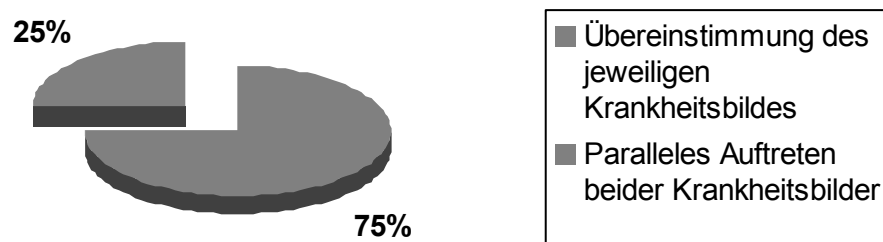
Wie eine Studie unter schottischen Kindern zeigt, hat die Inzidenzrate des Morbus Crohn in den vergangenen Jahren um das 3-fache zugenommen, die der Colitis ulcerosa hingegen leicht abgenommen. Es wurde dabei ein Zeitraum von 15 Jahren zwischen 1968 und 1983 beobachtet, in diesem Intervall ist die Inzidenz des Morbus Crohn von 6,6/1 000 .000 Kinder auf 22,9/1 000 .000 gestiegen, während die Inzidenz der Colitis ulcerosa von 19,1/1 000 .000 auf 15,6/1 000 .000 leicht zurückgegangen ist [Barton JR. 1989]. In Schweden hingegen ist die Inzidenz des Morbus Crohn bei Kindern in den vergangenen 10 Jahren gleich geblieben [Lindberg E. 2000].

Die Prävalenz des Morbus Crohn wird in Mitteleuropa mit 36-55/100000 und in Nordamerika mit 44-106/100000 angegeben [Goebell H. 1994].

Die Prävalenz der Colitis ulcerosa wird für West-Europa und die USA mit etwa 70-150 Fällen/100.000 Einwohnern beziffert [Schölmerich J. 1999].

Hinweise für eine genetische Disposition ergaben sich aus zahlreichen epidemiologischen Studien, in denen sich neben dem ethnisch unterschiedlich gehäuftem Auftreten [Sonnenberg A. 1991] auch die Häufung innerhalb von Familien mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [Orholm M. 1991] und bei Zwillingen [Adler G. 1996] zeigte. Insbesondere die auffällige familiäre Häufung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, lässt den Rückschluss auf eine genetische Prädisposition zu. So lässt sich bei etwa 5-10% der Patienten eine positive Familienanamnese feststellen [Bonen DK. 2003, Farmer RG. 1980, Monsen U. 1991, Russel MG. 1997]. Das Risiko für Angehörige ersten Grades eines CED- Patienten ebenfalls an einer CED zu erkranken liegt für Morbus Crohn bei 14-15 % [Bonen DK. 2003, Orholm M. 1991, Peeters M. 1996, Satsangi J. 1994], für Colitis ulcerosa bei etwa 10 % [Bonen DK. 2003, Orholm M. 1991]. Bei mehreren erkrankten Patienten innerhalb einer Familie lässt sich zudem eine auffällig häufige Übereinstimmung spezifischer Krankheitscharakteristika erkennen, wie zum Beispiel die anatomische Lokalisation, das Alter der Erstmanifestation, oder das Auftreten bestimmter Komplikationen [Bayless TM. 1996, Folwaczny C. 1997, Folwaczny C. 1998, Schreiber S. 2002]. Bei etwa 75 % der Familien mit mehrfachem Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, findet sich eine Übereinstimmung des jeweiligen Krankheitsbildes, bei etwa 25 % kommen beide Krankheitsbilder vor (s. 1.1.1. Abb. 1) [Binder V. 1998, Bonen DK. 2003]. Da bei der Untersuchung größerer Familien mit mehreren erkrankten Mitgliedern ein Mendelscher Erbgang nicht beobachtet werden konnte [Kuster W. 1989, Orholm M. 1993], kann man davon ausgehen, dass an der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mehrere Gene beteiligt sind, von denen einige für die Ausbildung beider Krankheitsbilder eine Rolle spielen, andere wiederum entweder beim Morbus Crohn oder bei der Colitis ulcerosa von Bedeutung sind.

1.1. Abb. 1: Verteilung der Krankheitsbilder innerhalb der Familien



Auch die Zwillingsforschung ergab wichtige Ansätze zur genetischen Epidemiologie.

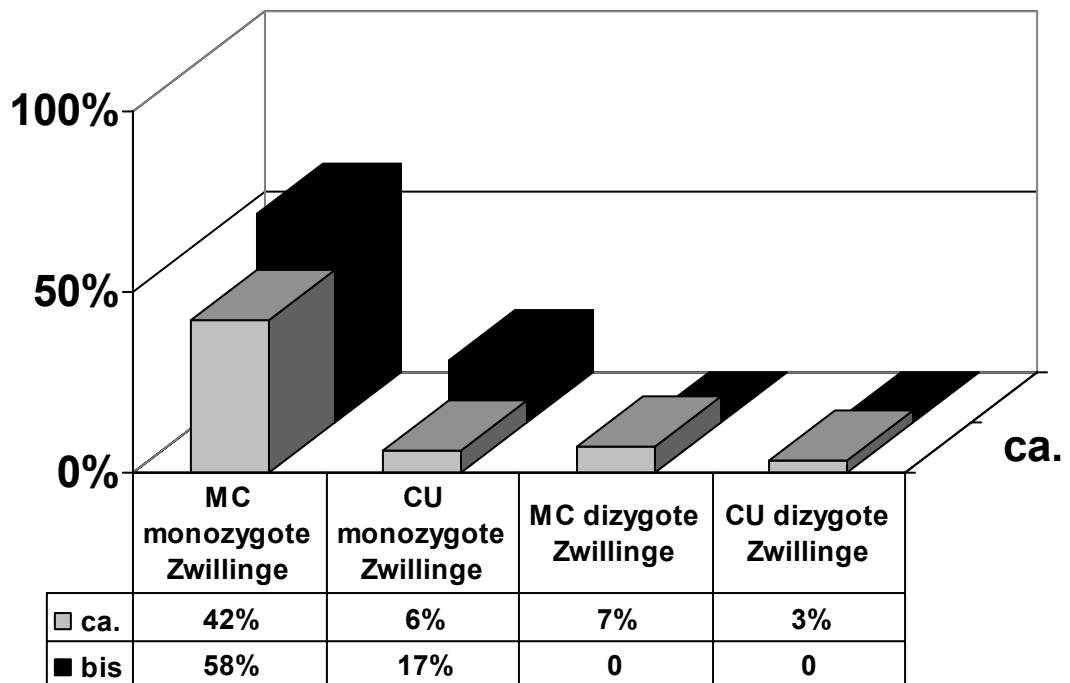
Es wurde ein erheblich höheres Risiko für die Erkrankung beider Zwillingsgeschwister bei monozygoten Zwillingen festgestellt, als bei dizygoten Zwillingspaaren. Dies gilt vor allem für den Morbus Crohn.

So erkrankten bei 42-58 % der Fälle mit Morbus Crohn beide monozygoten Geschwister, bei Colitis ulcerosa 6-17 %, während bei dizygoten Zwillingen Konkordanzraten von 7 % für den Morbus Crohn und 3 % für die Colitis ulcerosa beobachtet wurden (s. 1.1.1. Abb. 2)

[Bonen DK. 2003, Orholm M. 2000, Subhani J. 1998, Thompson NP. 1996, Tysk C. 1988].

Die Tatsache, dass nicht bei 100 % der monozygoten Zwillingspaare beide Geschwister erkranken, lässt erkennen, dass auch noch andere ätiologische Einflüsse bei der Entstehung der Krankheiten, außer den genetischen Faktoren, mitwirken.

1.1. Abb. 2: Konkordanz bei mono- und dizygoten Zwillingsgeschwistern



1.1.2. Ätiologie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa

Die Ätiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gilt bis heute als nicht vollständig geklärt.

Es wird allerdings angenommen, dass eine Kombination aus genetischen und umweltbedingten Faktoren bei der Ausprägung eine Rolle spielt.

Bei genomweiten Kopplungsanalysen wurden mehrere Chromosomenabschnitte identifiziert, die mit der Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung assoziiert werden.

Insbesondere drei solcher Regionen ließen sich mit einer hohen statistischen Wahrscheinlichkeit bestätigen.

Der erste Genlocus, der 1996 von Hugot et. al. identifiziert und als IBD1 bezeichnet worden war findet sich auf dem Chromosom 16 (16q12) [Hugot 1996]. Es ließ sich allerdings ausschließlich mit Morbus Crohn assoziieren, nicht jedoch mit Colitis ulcerosa.

Im Jahr 2001 wurde in drei verschiedenen Studien unabhängig voneinander berichtet, dass das erste für die Entstehung von Morbus Crohn verantwortliche Gen (IBD1) auf dem Chromosom 16q12, ursprünglich bekannt als NOD2 und später vom internationalen Nomenklatur-Komitee als CARD15 bezeichnet, bestätigt werden konnte [Hugot JP. 2001, Ogura Y. 2001, Hampe J. 2001].

Als IBD2 wurde dann eine auf dem Chromosom 12q13 liegende Region bezeichnet, die wiederum ausschließlich mit Colitis ulcerosa assoziiert ist [Bonon 2003, Satsangi 1996].

Die dritte identifizierte Region, IBD3 genannt, findet sich auf Chromosom 6p13, und ist mit beiden Krankheitsbildern assoziiert [Bonon 2003, Hampe 1999].

Zudem wurden der Locus IBD4, auf dem Chromosom 14q11 gelegen [Duerr 2000, Ma 1999], sowie der Locus IBD5, auf dem Chromosom 5q31-33 [Rioux 2000], identifiziert, welche beide ausschließlich mit Morbus Crohn assoziiert sind [Peltekova 2004].

Auf dem Chromosom 19p13 findet sich der Locus IBD6, welcher mit beiden Krankheitsbildern assoziiert ist [Rioux 2000].

Zudem gibt es weitere Loci auf den Chromosomenabschnitten 1p36, 7q und 3p [Cho1998, Satsangi 1996], sowie 10q23 [Hampe 1999], welche ebenfalls mit beiden Krankheitsbildern in Verbindung gebracht werden.

So stellte sich schließlich heraus, dass sich unter den zahlreichen Genen, die für die Pathogenese beider Krankheitsbilder verantwortlich sind, Gene finden, die entweder allein beim Morbus Crohn, oder allein bei der Colitis ulcerosa eine Rolle spielen.

Vermutet man bei einem Gen aufgrund seiner Funktion eine Beteiligung an der Pathogenese eines Krankheitsbildes, ist es als funktionelles Kandidatengen zu betrachten. Kann ein solches Gen dann durch Kopplungsanalyse einer Kopplungsregion zugeordnet werden, wird es dadurch zusätzlich zum positionellen Kandidatengen.

NOD2/CARD15 ist das erste in mehreren Studien eindeutig mit dem Morbus Crohn assoziierte Gen [Hugot 2001].

Weitere funktionelle und positionelle Kandidatengene sind Interferon- γ in der Region IBD2, der α/β -T-Zellrezeptorkomplex in der IBD4-Region, sowie Gene aus dem Zytokingencluster (Region IBD5), wie beispielsweise die Gene für IL-4, IL-5 und IL-13.

Ebenfalls zu dieser Kategorie gehören die MHC-Klasse I- und –Klasse II-Gene, sowie das Tumornekrosefaktor- α -Gen [Bonen 2003].

Doch die bereits genannten epidemiologischen Studien (s. 1.1.1. Epidemiologische Daten), verdeutlichten, dass neben der genetischen Komponente auch verschiedene Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entstehung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung spielen müssen.

Einen der naheliegendsten und wichtigsten Umweltfaktoren, stellt die bakterielle Darmflora dar. So gibt es bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eine Vielzahl von Hinweisen auf eine pathogene Rolle mikrobieller Faktoren, jedoch konnten bis heute keine spezifischen

Erreger gefunden werden.

Zudem sprechen die bevorzugten Lokalisationen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, der Kolon und das terminale Ileum, für eine Beteiligung der bakteriellen Darmflora, da sich in diesen Darmabschnitten die höchste Bakteriendichte nachweisen lässt [Sartor RB. 1997].

In Tiermodellen fand man heraus, dass die Entstehung einer Kolitis bei Tieren vermieden werden kann, wenn man diese in einer keimfreien Umgebung aufwachsen lässt [Blumberg RS. 1999, Elson CO. 1999, Rath HC. 2001, Sartor RB. 2000, Wirtz S. 2000].

In klinischen Untersuchungen zeigte sich zudem, dass die Unterbrechung der Darmpassage durch ein Ileostoma aboral gelegene Entzündungen bei einem Morbus Crohn zum Abheilen bringen kann, während eine Wiederherstellung der Darmpassage zu Rezidiven führt [D'Haens GR. 1998, Rutgeerts P. 1991, Shanahan F. 2000].

Auch wurde beobachtet, dass der Kontakt von Darminhalt aus einer vom Morbus Crohn betroffenen, mit einer operativ ausgeschalteten Darmpassage, zu Rezidiven führen kann [D'Haens GR. 1998].

Aus pharmakologischer Sicht spricht hingegen der erfolgreiche Einsatz von Antibiotika, Probiotika und Präbiotika für eine Beteiligung von Bakterien an der Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen [Sartor RB. 2004].

Trotz zahlreicher Untersuchungen konnten bislang keine spezifischen Erreger für die Entstehung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen spezifiziert werden.

Allerdings konnte bei Patienten mit Morbus Crohn eine Veränderung der Zusammensetzung der bakteriellen Darmflora, eine Erhöhung der intestinalen Bakteriendichte und ein vermehrtes Eindringen von Bakterien in die Darmwand beobachtet werden [Sartor RB. 1997, Swidsinski A. 2002].

Außerdem ließ sich eine veränderte Toleranzgrenze des Immunsystems gegenüber der körpereigenen Bakterienflora beobachten, sodass überbordende Immunreaktionen gegen

Bestandteile der Darmflora induziert werden, welche zu einer permanenten Aktivierung des mukosalen Immunsystems führen [Duchmann R. 1995, Holtmann M. 2002].

Als weitere Risikofaktoren für das Entstehen einer CED seien das Rauchen, die Appendektomie und der Hygienestandard genannt.

Rauchen erwies sich in mehreren Studien als Risikofaktor für die Entstehung eines Morbus Crohn [Cosnes J. 2001, Sicilia B. 2001], während es bei der Entstehung einer Colitis ulcerosa protektiv zu wirken scheint [Beaugerie L. 2001, Eliakim R. 2001].

Die Appendektomie scheint einem späteren Auftreten einer Colitis ulcerosa entgegenwirken zu können [Duggan AE. 1998, Okazaki K. 2000, Rutgeerts P. 1994, Uzan A. 2001].

Ein hoher Hygienestandard, eventuell in Verbindung mit geringer Familiengröße, scheint hingegen das Risiko an Morbus Crohn zu erkranken beträchtlich zu erhöhen [Koutroubakis IE. 1996, Beaugerie L. 2001, Hampe J. 2003].

Neben der bakteriellen Darmflora und einer Reihe von genetischen Faktoren, spielt auch die mukosale Immunabwehr eine gravierende Rolle in der Ätiologie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Die Aufgabe der gastrointestinalen Mukosa besteht hauptsächlich darin, angebotene Nahrungsbestandteile in aufnahmefähige Bestandteile zu zerlegen, um sie dann aufzunehmen und im Gegenzug unterschiedliche Substanzen für die Ausscheidung der Reste oder für das Zerlegen der Nahrungsbestandteile zu sezernieren.

Damit stellt die Magen-/Darmschleimhaut eine Art Grenze zur Außenwelt im Inneren des Körpers dar.

Da mit der Nahrung auch schädliche Mikroorganismen, sowie unterschiedlich geartete Antigene aufgenommen werden, schützt sich die gastrointestinale Schleimhaut mit einem starken Immunsystem [Farrell RJ. 2002, Shanahan F. 2002, Holtmann M. 2002].

Die intestinale Mukosa ist eine wichtige Barriere gegen das Eindringen pathogener Krankheitserreger. Eine bedeutende Komponente dieses Schutzes sind Defensine, körpereigene Peptide, deren antimikrobielles Spektrum Bakterien, Pilze und Viren umfasst. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist die Expression dieser Defensine im Darmepithel modifiziert. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass sich Bakterien an die Mukosa anlagern, ins Epithel eindringen und starke Entzündungen verursachen können. Alpha- und beta-Defensine werden in Darmbiopsien mittels PCR, Westernblot und Immunhistochemie nachgewiesen und die Signaltransduktion untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist der durchflusszytometrische Vergleich der antimikrobiellen Aktivität von Biopsieextrakten von Patienten mit CED und Gesunden. In einem Teilprojekt mit der Nephrologie wird die Rolle der Defensine bei der Peritonitis von Patienten mit Bauchfelldialyse untersucht. Probiotika können die Defensinexpression im Darm beeinflussen, so induziert z.B. E. coli Nissle Defensine. Der Einfluss weiterer Probiotika wird in Zellkulturversuchen untersucht. [Wehkamp J. 2007]

Nachdem allerdings die physiologische Darmflora zur Aufrechterhaltung der Darmtätigkeit von Nöten ist, befindet sich das mukosale Immunsystem in einer physiologischen Hyporeaktivität, was die Toleranzgrenze gegenüber der normalen Darmflora erhöht. Bei Störung dieses Zusammenspiels der natürlichen Darmflora und des Immunsystems des gastrointestinalen Mukosa kann es zu einer proinflammatorischen Überreaktion der Immunabwehr kommen, die bei gleichzeitig ausbleibender antiinflammatorischer Gegenregulierung zu einer chronischen Entzündung und somit zu einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung führen kann. Es wird davon ausgegangen, dass die genetische Prädisposition entscheidend dieses Gleichgewicht beeinflusst.

Beim Gesunden überwiegt ein antiinflammatorischer Zustand, in der Regel überwiegen die antiinflammatorischen Zytokine gegenüber den proinflammatorischen. Hierfür sind wahrscheinlich unreife dendritische Zellen in der Darmwand verantwortlich, die die Tight

junctions zwischen den Epithelzellen auflösen, Antigene aufnehmen und diese den T-Zellen präsentieren. Dadurch werden regulatorische T-Zellen und Th3-Zellen aktiviert, die wiederum antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 und TGF- β produzieren.

Diese beiden Zytokine hemmen dann ihrerseits die Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen in der Lamina propria.

Bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ist das Verhältnis des antiinflammatorischen zum proinflammatorischen Zustand allerdings gestört.

So erfolgt beim Morbus Crohn anstatt des normalen gegensteuernden Effektes eine so genannte Th1-Antwort, Freisetzung durch und gekennzeichnet durch die proinflammatorischen Zytokine Interferon- γ und Tumornekrosefaktor α . Dadurch kommt es zu einer Aktivierung von Makrophagen und zur

Freisetzung weiterer proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, IL-18), sowie zur Freisetzung und Aktivierung von Matrixmetalloproteinasen.

Die Folgen sind lokale Entzündung und Gewebsdestruktion.

Bei der Colitis ulcerosa entspricht die Immunantwort einer atypischen Th-2-Antwort, charakterisiert durch die Freisetzung von Zytokinen wie IL-5 und TGF- β , atypisch, da kein IL-4 freigesetzt wird. In der Folge werden daraufhin IL-6 und EBI₃ freigesetzt. Die gesteigerte Produktion von Zytokinen der Th-2-Antwort führt zur B-Zell-Aktivierung und zur Autoantikörperproduktion. [Farrell RJ. 2002, Holtmann M. 2002, Podolsky DK. 2002, Shanahan F. 2002].

1.1.3. Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mit diskontinuierlich auftretender Entzündung auch der tiefen Wandschichten welche den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann, mit häufigster Lokalisation im terminalen Ileum und proximalen Kolon [Adler G. 1996].

Die am meisten verbreiteten Symptome im akuten Schub sind Diarrhö, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, blutige Stühle und Fieber, wobei interindividuell große Unterschiede der Symptomausprägung bestehen [Rath HC. 1998].

Morbus Crohn ist eine chronische Erkrankung, die schubweise verläuft, ohne dass eine Vorhersage über Zeitpunkt oder Häufigkeit der Schübe gemacht werden kann.

Der Krankheitsverlauf ist individuell sehr unterschiedlich .Bei etwa 20 % der Patienten liegt ein kontinuierlicher Verlauf mit ständig vorhandener Entzündungsaktivität vor. Bei 35 % der Patienten ist die Erkrankung nur intermittierend aktiv und bei 45 % der Patienten ist sie im Verlauf (5-10 Jahre nach Erstdiagnose) klinisch inaktiv [Lind E. 1985]. Auch nach Operationen, die keine endoskopisch sichtbaren Läsionen hinterlassen, kommt es rasch zu einem endoskopisch erkennbaren Rezidiv (75% nach einem Jahr), klinische Rezidive allerdings sind seltener [Adler G. 1996].

Extraintestinale Manifestationen, wie Augenentzündungen, Hautausschläge, oder erhöhte Leberwerte, sind beim Morbus Crohn häufig zu beobachten.

Das Überleben ist gegenüber der Normalpopulation geringfügig vermindert.

Die Beurteilung von Krankheitsaktivität, Therapieerfolg und Krankheitsverlauf erfolgt überwiegend nach klinischen Gesichtspunkten, wobei im Wesentlichen die Stuhlfrequenz, das Ausmaß der abdominellen Schmerzen und bei Pankolitis auch laborchemische Entzündungsparameter von Bedeutung sind [Best WJ. 1970].

1.1.4. Colitis ulcerosa

Bei der Colitis ulcerosa ist immer das Rektum betroffen, die Entzündung breitet sich von dort aus kontinuierlich nach proximal fort. Die Entzündung bleibt im Gegensatz zu Morbus Crohn auf die Mukosa beschränkt.

In 10% der Fälle ist die Erkrankung als sog. Proktitis auf das Rektum begrenzt, 30% präsentieren sich mit einer linksseitigen Colitis und bei 40-50% liegt eine Pankolitis vor [Hyams JS. 2000].

Mit Ausnahme der an einer Proktitis Erkrankten, klagen die Patienten oft über blutige und wässrig-schleimige Diarrhö. Die Stuhlfrequenz ist deutlich höher als bei Morbus Crohn.

Abdominelle Schmerzen bleiben auf die Defäkationsphase beschränkt [Kirschner BS. 1996].

Extraintestinale Komplikationen kommen insgesamt seltener als beim Morbus Crohn vor [Feuerbach S. 2000, Herold G. 2001]. Ein bedeutender Faktor der Colitis ulcerosa ist das

erhöhte Risiko für kolorektale Karzinome. Es korreliert mit dem Ausmaß der

Kolonbeteiligung und der Dauer der Erkrankung [Marteau P. 2000]. Dieses Risiko erhöht sich

nach zehnjähriger Krankheit um etwa 1% pro Jahr [Herold G. 2001] und liegt mit 0,8 %

für alle Colitis-Patienten geringfügig über dem eines Crohn-Patienten, ein Karzinom zu erleiden [Softley A. 1988].

Auch bei der Colitis ulcerosa erfolgt die Diagnostik mittels endoskopischer Untersuchung des Darmtrakts.

1.2. Krankheitsspezifische Serum-Antikörper und ihr Vorkommen

Patienten, die an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden, zeigen ein gehäuftes Auftreten von Autoantikörpern, wie z.B. perinukleäre anti-neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper (p-ANCA), Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), Antikörper gegen Pankreas (PAB) und Antikörper gegen intestinale Becherzellen (GAB) [Cambridge G. 1992, Colombel JF. 1992, Seibold F. 1991, Folwaczny C. 1998, Folwaczny C. 1997, Das KM. 1978, Duerr RH. 1991, Fiocchi C. 1989, Folwaczny C. 1997, Folwaczny C. 2000, Hibi T. 1990, Lee JC. 1995, Oudkerk Pool M. 1993, Stöcker W. 1987].

Bislang konnte jedoch keine pathophysiologische Bedeutung dieser Antikörper erkannt werden, dass sie sich beispielsweise zytotoxisch auf die Endothelzellen des Kolons auswirken würden, oder ähnliches [Cambridge G. 1992].

Allerdings stellte sich heraus, dass die genannten Antikörper eine familiäre Häufung aufweisen, sie also nicht nur bei an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung leidenden Patienten gefunden werden können, sondern gehäuft auch bei Angehörigen ersten Grades der Patienten, die wiederum bekanntermaßen ein 10-15-fach erhöhtes Risiko mit sich tragen, ebenfalls eine chronisch-entzündlichen Darmerkrankung zu entwickeln.

Dieser Zusammenhang legt die Vermutung nahe, dass die genannten Antikörper Marker sein könnten [Folwaczny C. 2000].

1.2.1. Antikörper gegen exokrines Pankreas (PAB)

Autoantikörper gegen exokrines Pankreas (PAB) finden sich vor allem bei Morbus Crohn-Patienten [Stöcker W. 1987], wenn auch mit einer niedrigen Prävalenz (ca. 30%).

Die Pathogenese der PAB ist bis heute unklar, das spezifisch reagierende Antigen ebenfalls. Der Nachweis von PAB erfolgt mittels indirekter Immunfluoreszenz, bislang konnten zwei wesentliche Fluoreszenz-Muster erkannt werden. PAB I ist gekennzeichnet durch eine

großtropfige Fluoreszenz im Lumen des Pankreasazinus, während PAB II durch eine feingranuläre Fluoreszenz in den Azinuszellen imponiert [Seibold F. 1991, Folwaczny C. 1998, Seibold F. 1997, Stöcker W. 1987, Fricke H. 1999].

So konnte mit diesen Antikörpern ein retikuläres zytoplasmatisches Muster in pankreatischen Azinuszellen und eine Markierung pankreatischer Azini gezeigt werden [Stoecker W. 1984]. Welchen Einfluss die jeweiligen Muster auf spezifische Krankheitscharakteristika haben könnten, ist noch nicht erforscht.

Die Prävalenz der PAB bei Patienten mit einem Morbus Crohn liegt entsprechend der Daten aus der bestehenden Literatur zwischen 27 % und 39 % [Folwaczny C. 1998, Seibold F. 1991, Seibold F. 1997, Stöcker W. 1987].

Folwaczny et al. allerdings fanden die PAB nur bei 3 % der Patienten mit einer Colitis ulcerosa und bei 2 % der gesunden Kontrollgruppe und damit erheblich viel seltener, als bei der untersuchten Gruppe mit Morbus Crohn [Folwaczny C. 1998].

Seibold et al. konnten PAB bei 4 % der Patienten mit einer Colitis ulcerosa und bei keinem Untersuchten aus dem Kollektiv der Kontrollpersonen nachweisen [Seibold F. 1991].

PAB wurden ebenfalls, wenn auch relativ selten, bei Angehörigen ersten Grades von an Morbus Crohn erkrankten Patienten nachgewiesen [Folwaczny C. 1998, Seibold F. 1997].

Auch hier sind sowohl Bedeutung, als auch Prävalenz bis heute unklar.

Klebl et al. beobachteten eine erhöhte Prävalenz der PAB bei bestimmten Subtypen des Morbus Crohn, jedoch keinen Zusammenhang mit der Lokalisation der Erkrankung oder dem Erkrankungsalter. Aufgrund niedriger Signifikanzniveaus wurde die mögliche Bedeutung der PAB als prognostisches Mittel zur Differenzierung der verschiedenen phänotypischen Subtypen des Morbus Crohn als gering eingestuft [Klebl FH. 2005].

Die Spezifität des PAB-Nachweises für die Unterscheidung eines Morbus Crohn gegenüber gesunden Kontrollpersonen erreicht Werte von 97 % bis 100 %, für die Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Werte von 96 % bis 100 % [Folwaczny C. 1998,

Seibold F. 1991]. Der positive Vorhersagewert für einen Morbus Crohn gegenüber gesunden Kontrollpersonen lag in der Studie von Folwaczny et al. retrospektiv bei 94 %, der negative Vorhersagewert bei 53 % [Folwaczny C. 1998].

Über die Untersuchungen an Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hinaus wurden Antikörper gegen exokrines Pankreas bei weiteren Erkrankungen untersucht.

Allerdings konnte weder bei Pankreatitiden, viralen oder Autoimmunhepatitiden noch bei klassischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes oder der rheumatoiden Arthritis ein gehäuftes Vorkommen von PAB nachgewiesen werden [Seibold F. 1991, Stöcker W. 1987].

Bei erstgradigen Angehörigen von Patienten mit einem Morbus Crohn waren in einer Studie von Folwaczny et al. lediglich 4 % der erstgradigen Angehörigen positiv auf PAB also etwa ebenso häufig wie gesunde Kontrollpersonen [Folwaczny C. 1998]. Seibold et al. wiesen Antikörper gegen exokrines Pankreas bei 2,6 % (5/196) der erstgradigen Angehörigen von Patienten mit einem Morbus Crohn nach. Vier dieser fünf erstgradigen Angehörigen wiesen anamnestisch Symptome auf, welche auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung hinweisen könnten. Bei zwei dieser Personen konnte im Rahmen der Studie ein Morbus Crohn diagnostiziert werden, die übrigen drei lehnten eine gezielte Untersuchung ab [Seibold F. 1997]. Ein gehäuftes Auftreten der Antikörper gegen exokrines Pankreas bei erstgradigen Angehörigen von Patienten mit Morbus Crohn war somit nicht feststellbar.

Die Antikörper gegen exokrines Pankreas stellen somit aufgrund des positiven Nachweises bei Patienten mit einem Morbus Crohn, nicht dagegen bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa oder anderen Erkrankungen, erstgradigen Angehörigen von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und gesunden Kontrollindividuen einen hochspezifischen serologischen Marker für den Morbus Crohn dar, der jedoch verglichen mit den Antikörpern gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) eine geringere Sensitivität aufweist.

1.2.2. ANCA (anti-neutrophile-cytoplasmatische-Antikörper)

Anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper wurden erstmals 1982 in Melbourne/Australien beschrieben. [Savige JA. 1994]. Sie sind vor allem bei Vaskulitiden der kleinen Gefäße, Wegenersche Granulomatose und bei mikroskopischer Polyarteriitis zu finden [Savige JA. 1994]. ANCA stellen IgG Autoantikörper gegen verschiedene Proteine von Neutrophilen dar [Bird AG. 1999].

Durch die Ethanolfixierung der Granulozyten kann man mit Hilfe der Immunfluoreszenz-technik zwischen zwei verschiedenen Färbemustern unterscheiden:

c-ANCA: diffuse grobkörnige cytoplasmatische Anfärbung und

p-ANCA: homogenes perinukleäres Muster

c-ANCA sind meist gegen die Proteinase 3 gerichtet und für die Wegener Granulomatose charakteristisch. Das häufigste Zielantigen des p-ANCA ist die Myeloperoxidase, allerdings konnten auch Reaktionen gegen die cytoplasmatischen Antigene Elastase, Kathepsin G, Laktoferrin und Lysozym nachgewiesen werden [Schlenker T. 1992, Ooi CJ. 2000].

Ebenso wurden ANCA auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, primär sklerosierender Cholangitis und Autoimmunhepatitis nachgewiesen. Die p-ANCA werden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen von B-Lymphozyten der Darmmukosa gebildet [Rutgeerts P. 2000]. Als Zielantigen dieser ANCA wurden ebenfalls die cytoplasmatischen Antigene Elastase, Kathepsin G, Laktoferrin und Lysozym nachgewiesen [Terjung B. 1998]. Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem p-ANCA Färbemuster um ein Phänomen der Ethanolfixierung handelt, denn durch diese Art der Fixation werden die Granularmembranen auseinander gerissen. Dadurch ist es den positiv geladenen Proteinen möglich, in Richtung des negativ geladenen Kerns zu wandern. Diese Umverteilung wird durch Fixierung mit einem kreuzreagierenden Agens wie Formalin aufgehoben. Klassische p-ANCA erhalten deshalb auf formalinfixierten Neutrophilen ein cytoplasmatisches Färbemuster

[Radice A. 2000, Terjung B. 2000, Chowdhury SM. 1999, Hertervig E. 1995].

X-ANCA hingegen zeigen meist ein negatives Ergebnis auf formalinfixierten Neutrophilen [Bradwell AR. 1999].

Durch zahlreiche Untersuchungen konnte inzwischen belegt werden, dass p-ANCA für Colitis ulcerosa mit 85% gegenüber der gesunden Kontrollpopulation eine hohe Spezifizität aufweisen [Oudkerk Pool M. 1993, Seibold F. 1994].

Als Prävalenz der perinukleären antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper bei der Colitis ulcerosa werden in der Literatur Werte von 40 % bis 86,4 % angegeben, die entsprechenden Werte beim Morbus Crohn liegen zwischen 0 % und 20 %, bei gesunden Kontrollpersonen bei 2 % bis 4 % [Folwaczny C. 1998, Folwaczny C. 1998a, Koutroubakis IE. 2001, Quinton JF. 1998, Seibold F. 1999].

Die Ergebnisse von Untersuchungen erstgradiger Angehöriger von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen konnten keine eindeutigen Ergebnisse erbringen. Manche Autoren beschreiben einen positiven p-ANCA-Nachweis bei 15 % bis 30 % der erstgradigen Angehörigen von Patienten mit einer Colitis ulcerosa [Seibold F. 1994, Shanahan F. 1992], während andere bei dieser Gruppe keine erhöhten Prävalenzen finden konnten [Lee JC. 1995, Montelcone G. 1994]. Dagegen konnte die Arbeitsgruppe um Shanahan eine familiäre Häufung dieser Autoantikörper nachweisen. In einer Untersuchung an Patienten mit einer Colitis ulcerosa sowie deren erst- und zweitgradigen Angehörigen waren 21,4 % der Angehörigen von p-ANCA-positiven Patienten ebenfalls positiv, während nur 7 % der Angehörigen von p-ANCA-negativen Patienten positiv waren [Shanahan F. 1992]. Folwaczny et al. konnten p-ANCA bei 3 % der erstgradigen Angehörigen von Patienten mit einer Colitis ulcerosa nachweisen und damit in statistisch nicht signifikant unterschiedlichem Ausmaß verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, welche in 2 % der Fälle antikörperpositiv waren [Folwaczny C. 1998].

Die perinukleären antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper stellen somit einen

spezifischen serologischen Marker für die Colitis ulcerosa dar.

1.2.3. Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen (GAB)

GAB finden sich fast ausschließlich bei an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten. Da sie bei nur ca. 30% der Fälle nachgewiesen werden können, spielen sie, verglichen mit p-ANCA, eine eher untergeordnete Rolle [Seibold F. 1997, Stöcker W. 1987].

Allerdings ließ sich eine relativ hohe Prävalenz für das Auftreten von Antikörpern gegen intestinale Becherzellen bei Angehörigen ersten Grades feststellen, da bei diesen GAB ebenfalls in ca. 20% aller Fälle nachweisbar war [Folwaczny C. 1997].

GAB reagiert mit muzinhaltigem Sekret der intestinalen Becherzellen des Kolons und zu einem kleinen Teil des Dünndarms. Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa konnten strukturelle und biochemische Veränderungen der Muzinschicht des Darms festgestellt werden [Tysk C. 1991, Playford RJ. 1995, Clamp JR. 1981, Podolsky DK. 1984]. Die Antigen-Spezifität und die Sensitivität der Antikörper gegen intestinale Becherzellen sind allerdings nach wie vor unbekannt [Folwaczny C. 1997].

Wie PAB werden GAB mittels indirekter Immunfluoreszenz nachgewiesen [Lawrance IC].

1.2.4. Anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper (ASCA) IgA, IgG

Bei *Saccharomyces cerevisiae* handelt es sich um eine Hefe, die zum Backen und Brauen verwendet wird. Aufgrund des Vermögens Glucose zu Ethanol und Kohlendioxid zu vergären, spielt sie eine entscheidende Rolle in der Lebensmittelherstellung und Konservierung. Bei gesunden Menschen lässt sich keine Antikörperbildung nachweisen. Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), welche gegen ein Mannanantigen in der Zellwand der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* gerichtet sind [Sendid B. 1996], wurden erstmals von Main und Mitarbeitern im Zusammenhang mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben und konnten in nachfolgenden Untersuchungen als

serologischer Marker für den Morbus Crohn identifiziert werden [Main J. 1988]. Eine Identifizierung des Zielantigens in der menschlichen Darmmukosa bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen steht bislang allerdings noch aus [Koutroubakis IE. 2001, Main J. 1988, Vermeire S. 2001].

Die Frequenz und damit die Sensitivität erhöhter ASCA-Titer bei Patienten mit einem Morbus Crohn liegt nach Angaben in der Literatur bei 60 % bis 69 %, die entsprechenden Werte bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa liegen zwischen 0 % und 11 % und bei gesunden, nicht verwandten Kontrollindividuen zwischen 0% und 3 % [Koutroubakis IE. 2001, Seibold F. 2001, Vermeire S. 2001]. Patienten mit einem Morbus Crohn waren demnach in den genannten Untersuchungen sowohl im Vergleich zu Patienten mit einer Colitis ulcerosa als auch gesunden Kontrollindividuen signifikant häufiger antikörperpositiv, bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa fanden sich gegenüber gesunden Kontrollpersonen keine erhöhten Werte. Für die Spezifität in der Unterscheidung von Patienten mit Morbus Crohn von gesunden Kontrollpersonen finden sich Werte von 88 % und 91 % [Peeters M. 2001, Quinton JF. 1998], für die Differenzierung gegenüber einer Colitis ulcerosa finden sich Werte von 80 % bis 95 % [Koutroubakis IE. 2001, Vermeire S. 2001].

Der positive Vorhersagewert des ASCA-Nachweises bei Patienten mit einem Morbus Crohn liegt nach Studien von Peeters et al. bei 88 %, der negative Vorhersagewert bei 68 % [Peeters M. 2001], Quinton et al. beschrieben einen positiven Prognosewert des ASCA-Nachweises bei Patienten mit einem Morbus Crohn von 89 % [Quinton JF. 1998].

In der Abgrenzung eines Morbus Crohn von einer Colitis ulcerosa lag in der Studie von Peeters et al. der positive Vorhersagewert bei 92 % [Peeters M. 2001].

Mehrere Studien differenzierten bei der Untersuchung der Autoantikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* zwischen IgG und IgA [Barnes RMR.1992, Giaffer MH. 1992, Main J. 1988]. In allen genannten Untersuchungen fanden sich erhöhte Werte sowohl von ASCA-IgG als auch von ASCA-IgA bei Patienten mit Morbus Crohn gegenüber denen mit

Colitis ulcerosa und gegenüber den gesunden Kontrollindividuen. Barnes et al. beschrieben eine Frequenz der ASCA-IgG von 63 % bei Patienten mit einem Morbus Crohn, von 15 % bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa und von 8 % bei gesunden Kontrollindividuen, die Frequenzen für die ASCA-IgA lagen bei 43 %, 0 % und 0 % [Barnes RMR. 1992]. Auch Giaffer et al. fanden niedrigere Prävalenzen von IgA gegenüber IgG mit einer jeweils höheren Spezifität der IgA-Antikörper für den Morbus Crohn [Giaffer MH. 1992].

In Untersuchungen von Seibold et al. waren neben 68 % der Patienten mit einem Morbus Crohn auch 25 % der erstgradigen Angehörigen von Patienten mit einem Morbus Crohn positiv für ASCA, jedoch keine der gesunden Kontrollpersonen. Dabei waren Angehörige von ASCA-positiven Patienten nicht statistisch signifikant häufiger betroffen als solche von ASCA-negativen Patienten [Seibold F. 2001]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Sendid et al., hier waren neben 69 % der Patienten mit einem Morbus Crohn 20 % der gesunden erstgradigen Angehörigen ASCA-positiv und 0,6 % der gesunden Kontrollpersonen [Sendid B.1998].

Das Vorkommen von ASCA beschränkt sich jedoch nicht auf intestinale Erkrankungen, sondern fand sich auch bei HLA-B27-assoziierten Spondylarthropathien [Török HP. 2004] sowie beim Morbus Behçet [Krause I. 2002]. Auch die familiäre Häufung der ASCA ist kein für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen spezifisches Phänomen. So beschrieb die Arbeitsgruppe um Poulain im Jahr 2000 eine familiäre Häufung der ASCA bei Patienten mit Diabetes mellitus und deren Angehörigen [Poulain D. 2000].

Das Auftreten von Anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörpern konnte vor allem bei an Morbus Crohn erkrankten Patienten (40-70%) in Häufung festgestellt werden, und zwar sowohl in Form von IgA, als auch IgG [Glas J. 2002, Quinton JF. 1998, Ruemmele FM. 1998, Sendid B. 1996].

Bei gesunden Angehörigen ersten Grades der Morbus Crohn-Patienten konnte ebenfalls ein

gehäuftes Auftreten festgestellt werden (20-25%), allerdings nur als IgA, oder als Kombination von IgA und IgG [Glas J. 2002, Annese V. 2001, Seibold F. 2001, Sendid B. 1998, Vermeire S. 2001].

Bei Colitis ulcerosa-Patienten hingegen stellte sich diese Beobachtung nicht dar.

Dies und die Tatsache, dass eine familiäre Häufung des Auftretens von ASCA auffällig ist, ließen den Rückschluss zu, dass eine genetische Prädisposition für das Auftreten dieser Antikörper vorliegen könnte [Annese V. 2001, Seibold F. 2001, Sendid B. 1998, Vermeire S. 2001].

Die Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* sind somit innerhalb der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen spezifisch für den Morbus Crohn und können auch in signifikant erhöhter Häufigkeit bei erstgradigen Angehörigen von Patienten mit einem Morbus Crohn nachgewiesen werden.

2. Zielsetzung der Arbeit

Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das Risiko des Auftretens einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung für Angehörige ersten Grades von bereits betroffenen Patienten nachgewiesenermaßen stark erhöht, zudem wurden wiederholt bei Angehörigen von Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung CED-spezifische Autoantikörper in erhöhtem Maß nachgewiesen. Somit ergab sich die Fragestellung, ob die zuvor genannten Serum-Marker ein Zeichen für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko sein könnten [Shanahan F. 1997].

Wenn sich diese Vermutung bewahrheiten sollte, wäre auch zu erwarten, dass Antikörper positive Angehörige ersten Grades signifikant häufiger eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung entwickeln, als Antikörper-negative Angehörige.

Ziel dieser Studie war es, genau diese Zusammenhänge näher zu erkunden, also anhand eines bereits auf Antikörper untersuchten Kollektives von an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erkrankten Patienten und ihren Angehörigen ersten Grades, retrospektiv, nach einer Beobachtungsperiode von sieben Jahren, auf neu aufgetretene Fälle einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, bzw. auf Symptomatik, die auf eine CED hinweist, zu untersuchen.

Anhand dieses Kollektivs sollte dargestellt werden, ob das Auftreten der zuvor genannten Auto-Antikörper bei erstgradigen Angehörigen von CED-Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Morbus Crohn, oder einer Colitis ulcerosa assoziiert ist.

3. Material und Methodik

3.1. Das Studienkollektiv

3.1.1. Der Fundus des Patientenkollektives

Anhand der ICD 9-Nummern entschlüsselte Frau Dr. Nicole Noehl aus dem klinikinternen EDV-System Name und Anschrift der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, welche im Zeitraum zwischen 1986 bis 1996 ambulant oder stationär behandelt wurden.

An die so ausgewählten Patienten mit Wohnsitz innerhalb Bayerns wurde ein Anschreiben versandt, in welchem Inhalt und Zielsetzung einer geplanten Untersuchung von Prävalenz und Bedeutung von Autoantikörpern bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie deren erstgradigen Angehörigen erläutert wurden [Nicole Noehl, Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin Prävalenz und Bedeutung von Autoantikörpern bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie deren erstgradigen Angehörigen. 2001].

Das gesammelte Studienkollektiv umfasste 343 Personen (Patienten, sowie deren erstgradige Angehörige, aus 133 Familien).

Die Studienpopulation unterteilte sich in 135 Patienten, von denen 74 an Morbus Crohn erkrankt waren und 61 an Colitis ulcerosa, und 206 Angehörige ersten Grades, davon 95 Angehörige eines an Morbus Crohn erkrankten Patienten und 111 Angehörige eines an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten (s. 3.1.1. Abb. 1).

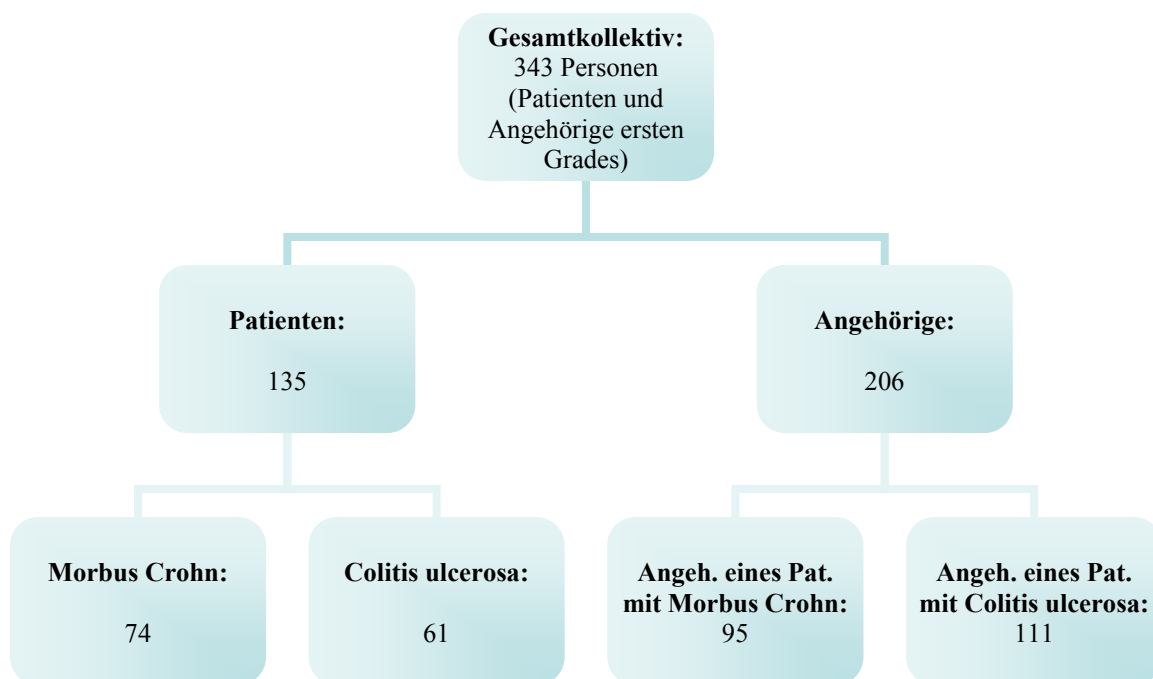
Im Verlauf der Untersuchungen konnte bei zwei Angehörigen ersten Grades eine Neuerkrankung nachgewiesen werden, in beiden Fällen ein Morbus Crohn. Diese sind weiterhin der Patientengruppe zugeordnet worden.

Das Kollektiv ließ sich retrospektiv nach folgenden, für die hier durchgeführte Untersuchung maßgeblichen Gesichtspunkten unterteilen:

- Auftreten von Autoantikörpern bei sowohl Patienten, als auch Angehörigen
- Aufteilung nach Grunderkrankung des Patienten und Unterteilung nach Vorkommen von PAB, p-ANCA, ASCA und GAB
- Häufung der Antikörper bei den einzelnen untersuchten Individuen.

ASCA IgA und ASCA IgG wurden durch ELISA® (Medizym®, Details im Anhang unter Punkt 1) nachgewiesen, während zum Aufsuchen der übrigen Antikörper indirekte Immunfluoreszenz angewendet worden war (Details im Anhang unter den Punkten 11/12).

3.1.1. Abb. 1: Das Gesamtstudienkollektiv (Dissertation Nicole Noehl 2001)



3.1.1. Tab. 1: Unterteilung des Kollektives nach Patienten und Angehörigen, der Grunderkrankung und Ausbildung von Antikörpern (ohne Unterteilung der spez. Antikörper).

	Ak + Anzahl (%)	Ak- Anzahl (%)
Patienten Morbus Crohn (Gesamt-n=74)	44 (59,5 %)	30 (40,5 %)
Ang. Pat. Morbus Crohn (Gesamt-n=95)	24 (25,3 %)	71 (74,7%)
Patienten Colitis ulcerosa (Gesamt-n=61)	44 (72,1 %)	17 (27,9 %)
Ang. Pat. Colitis ulcerosa (Gesamt-n=111)	27 (24,3 %)	84 (75,7 %)

3.1.1. Tab. 2: Unterteilung der Patienten mit positivem Antikörpernachweis nach Grunderkrankung der Patienten und Vorkommen der untersuchten Leitantikörper PAB, p-ANCA, ASCA und GAB.

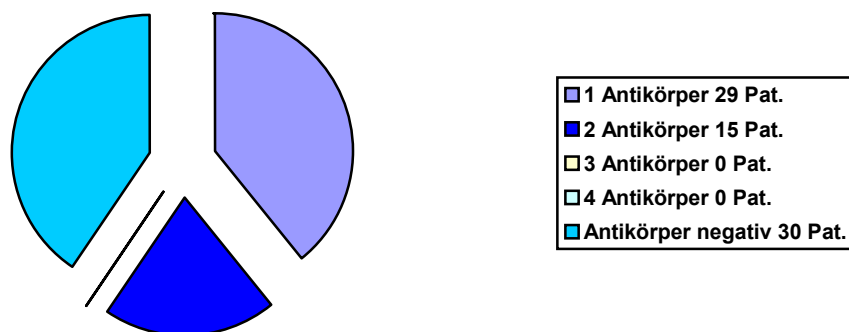
	44 Ak +Patienten Morbus Crohn Anzahl (%)	44 Ak + Patienten Colitis ulcerosa Anzahl (%)
PAB	29 (65,9 %)	2 (4,5 %)
p-ANCA	4 (9,1 %)	28 (63,6 %)
ASCA	38 (86,4 %)	4 (9,1 %)
GAB	26 (59,1 %)	24 (54,5 %)

3.1.1. Tab. 3: Unterteilung der Angehörigen mit positivem Antikörpernachweis nach Grunderkrankung der Patienten und Vorkommen der untersuchten Leitantikörper PAB, p-ANCA, ASCA und GAB.

	24 Ak + Angehörige v. Pat. m. Morbus Crohn Anzahl (%)	27 Ak + Angehörige v. Pat. m. Colitis ulcerosa Anzahl (%)
PAB	5 (20,8 %)	2 (7,4 %)
p-ANCA	2 (8,3 %)	3 (11,1 %)
ASCA	4 (16,7 %)	1 (3,7 %)
GAB	18 (75,0 %)	23 (85,2 %)

3.1.1. Abb. 2: Unterteilung der Patienten mit Morbus Crohn nach der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper

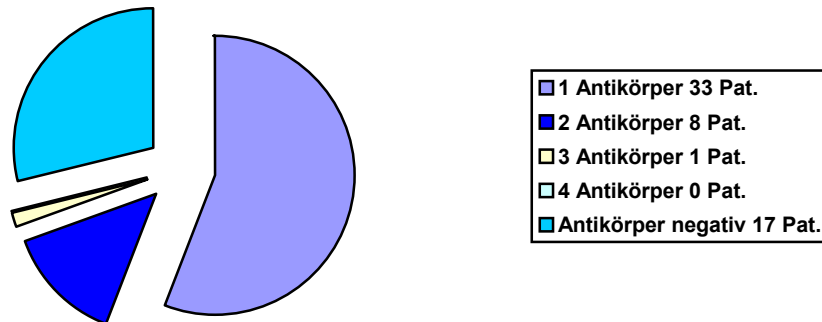
Patienten mit Morbus Crohn



Bei den 15 an einem Morbus Crohn erkrankten Patienten, bei denen mehr als 1 Antikörper nachgewiesen werden konnte, fanden sich einmal die Kombination PAB/p-ANCA, einmal die Kombination p-ANCA/GAB und 13 mal die Kombination PAB/GAB.

3.1.1. Abb. 3: Unterteilung der Patienten mit Colitis ulcerosa nach der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper

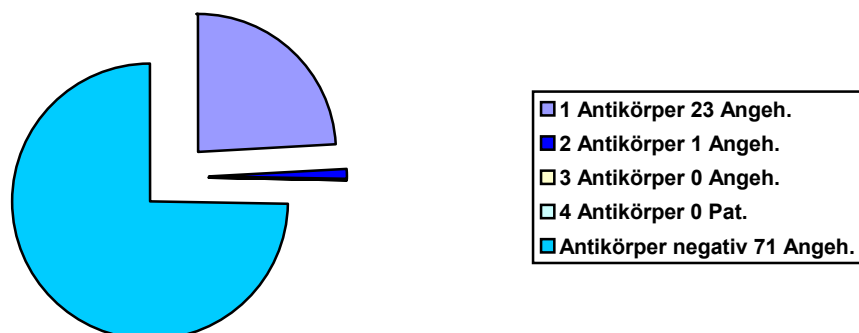
Patienten mit Colitis ulcerosa



Bei den acht an einer Colitis ulcerosa erkrankten Patienten, bei denen mehr als 1 Antikörper nachgewiesen werden konnte, fanden sich einmal die Kombination PAB/GAB und sieben mal die Kombination p-ANCA/GAB.

3.1.1. Abb. 4: Unterteilung der Angehörigen von Patienten mit Morbus Crohn nach der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper

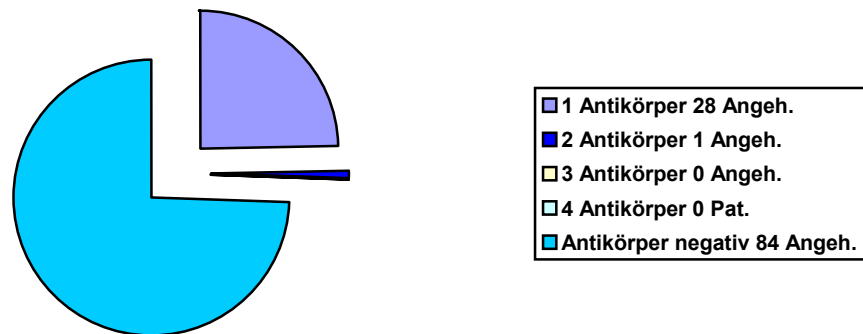
Angehörige von Patienten mit Morbus Crohn



Bei dem einen Angehörigen eines an einem Morbus Crohn erkrankten Patienten, bei dem mehr als 1 Antikörper nachgewiesen werden konnte, fand sich die Kombination PAB/p-ANCA.

3.1.1. Abb. 5: Unterteilung der Angehörigen von Patienten mit Colitis ulcerosa nach der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper

Angehörige von Patienten mit Colitis ulcerosa

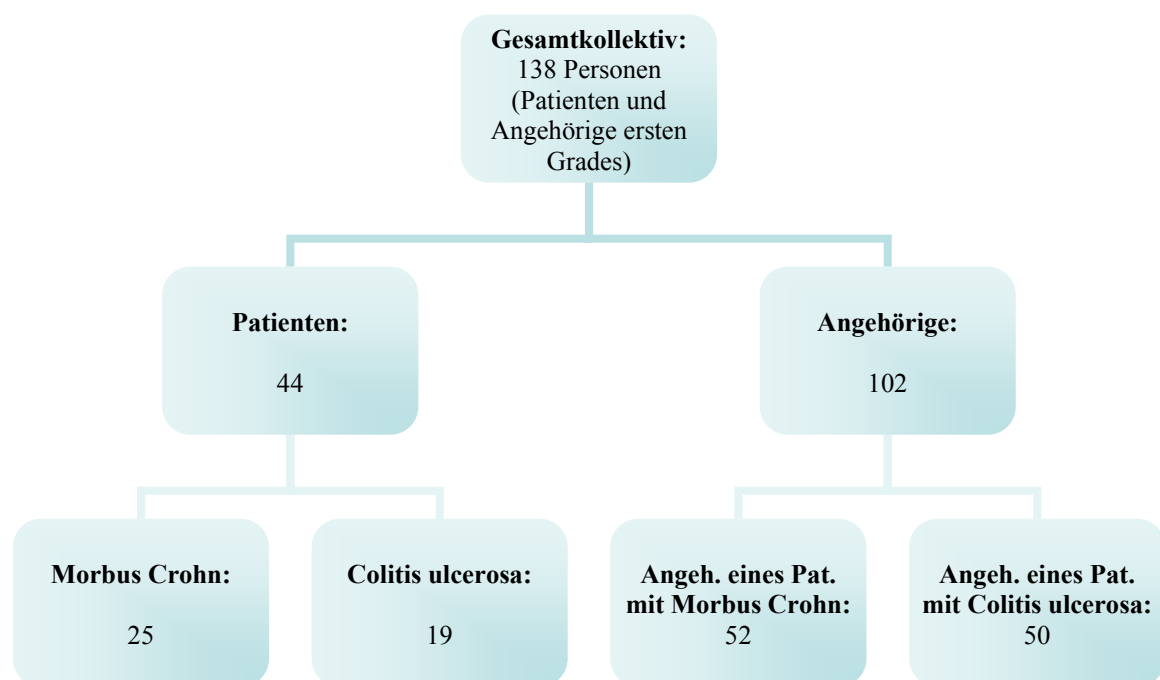


Bei dem einen Angehörigen eines an einer Colitis ulcerosa erkrankten Patienten, bei dem mehr als 1 Antikörper nachgewiesen werden konnte, fand sich die Kombination p-ANCA/GAB.

3.1.2. Das untersuchte Studienkollektiv

25 Patienten mit Morbus Crohn, 19 Patienten mit Colitis ulcerosa und 102 Angehörige (52 Angehörige von Patienten mit Morbus Crohn, 50 Angehörige von Patienten mit Colitis ulcerosa, s. 3.1.2. Abb. 1) ersten Grades, die sieben Jahre zuvor auf das Vorkommen von ASCA, p-ANCA, PAB und GAB untersucht worden waren, wurden in dieser Studie befragt.

3.1.2. Abb. 1: Das untersuchte Studienkollektiv



Sieben Jahre nach der ersten Erhebung wurden die beteiligten Angehörigen ersten Grades mittels eines Standard-Fragebogens erneut befragt, der sich auf die Leitsymptome der beiden chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stützt.

Da es sowohl logistisch mit stark erhöhtem Aufwand verbunden gewesen wäre und zudem nicht zwingend notwendig erschien, das Studienkollektiv vor Ort zu befragen, wurde die

Erhebung telefonisch durchgeführt. Es wurde versucht alle, an der damaligen Studie beteiligten Angehörigen, zu erreichen. Dies war leider nur zum Teil möglich, da sich, auf Grund der langen Zeitspanne, der Aufenthaltsort einiger Patienten, sowie derer Angehöriger, nicht mehr rekonstruieren ließ. Zwei der befragten Familien zeigten hingegen kein Interesse, an einer erneuten Befragung teilzunehmen.

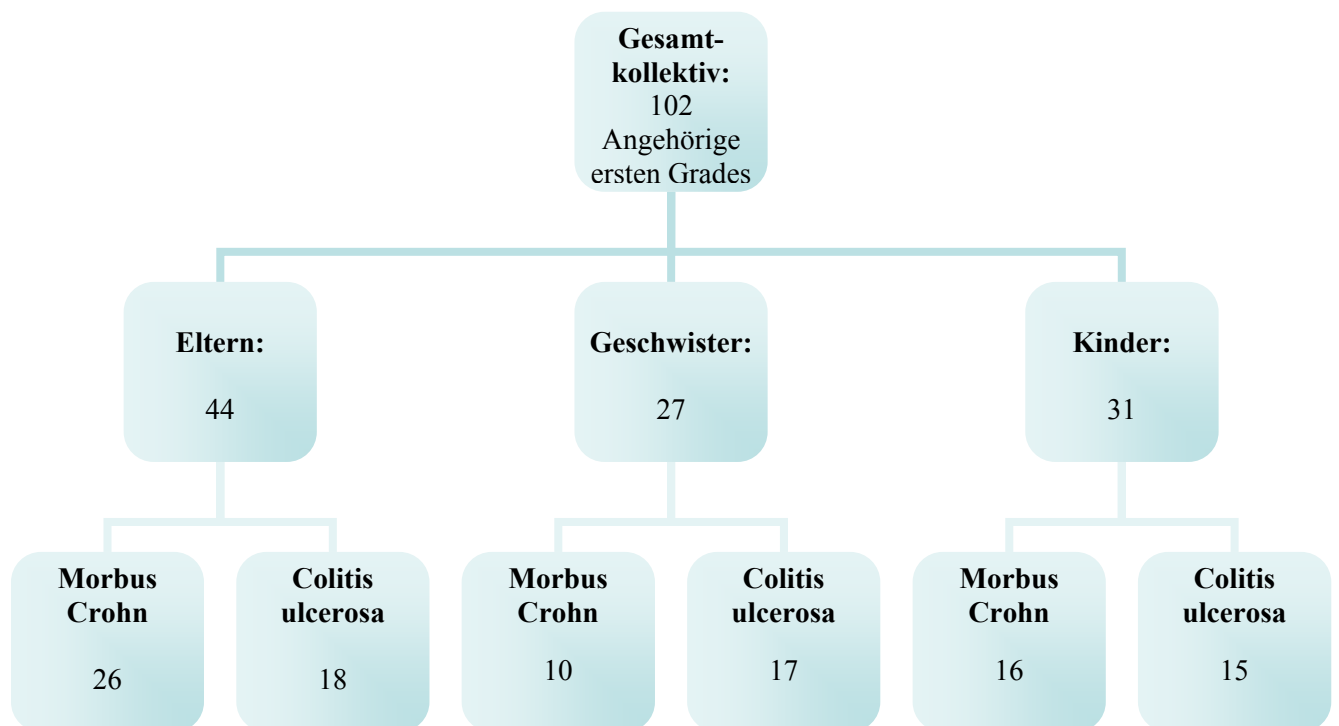
So gelang es insgesamt 42 Familien zu ermitteln und zu befragen. Bei 40 Familien fand sich zum Zeitpunkt der ersten Studie ein Patientenfall pro Familie, bei zwei Familien waren es jeweils zwei erkrankte Mitglieder.

Das Kollektiv der Angehörigen wurde zunächst unterteilt nach dem Verwandtschaftsgrad (Eltern/ Geschwister/ Kinder, s. 3.1.2. Abb. 2 und 3).

3.1.2. Abb. 2: Unterteilung des Kollektives der Angehörigen nach Verwandtschaftsgrad.



3.1.2. Abb. 3: Unterteilung des Kollektives nach Verwandtschaftsgrad bezüglich der Grunderkrankung der zugehörigen Patienten.



3.1.2. Tab. 1: Demographische Charakteristika der Studienpopulation: Alter und Geschlechtsverteilung

Gesamtkollektiv	Morbus Crohn (MC) vs. Colitis ulcerosa (CU) Anzahl n	Geschlecht Anzahl n		Alter Min-Max. Mittelwert
		Männlich	Weiblich	
Patienten	MC = 25	8	17	29 – 66 Durchschnitt: 42,68 y
	CU = 19	6	13	34 – 64 Durchschnitt: 49,95 y
Eltern	MC = 26	13	13	55 – 84 Durchschnitt: 66,12 y
	CU = 18	8	10	64 – 80 Durchschnitt: 70,50 y
Geschwister	MC = 10	4	6	27 – 61 Durchschnitt: 43,38 y
	CU = 17	8	9	31 – 50 Durchschnitt: 40,84 y
Kinder	MC = 16	8	8	13 – 46 Durchschnitt: 28,00 y
	CU = 15	8	7	16 – 37 Durchschnitt: 27,36 y

3.1.2. Tab. 2: Unterteilung des Kollektives nach Patienten und Angehörigen, der Grunderkrankung und Ausbildung von Antikörpern (ohne Unterteilung der spez. Antikörper).

Gesamtkollektiv	Ak + Anzahl (%)	Ak- Anzahl (%)
Patienten Morbus Crohn (Gesamt-n=25)	17 (68,0 %)	8 (32,0 %)
Ang. Pat. Morbus Crohn (Gesamt-n=52)	17 (32,7 %)	35 (67,3 %)
Patienten Colitis ulcerosa (Gesamt-n=19)	14 (73,7 %)	5 (26,3 %)
Ang. Pat. Colitis ulcerosa (Gesamt-n=50)	17 (34,0 %)	33 (66,0 %)

3.1.2. Tab. 3: Unterteilung der Patienten mit positivem Antikörpernachweis nach Grunderkrankung der Patienten und Vorkommen der untersuchten Leitantikörper PAB, p-ANCA, ASCA und GAB.

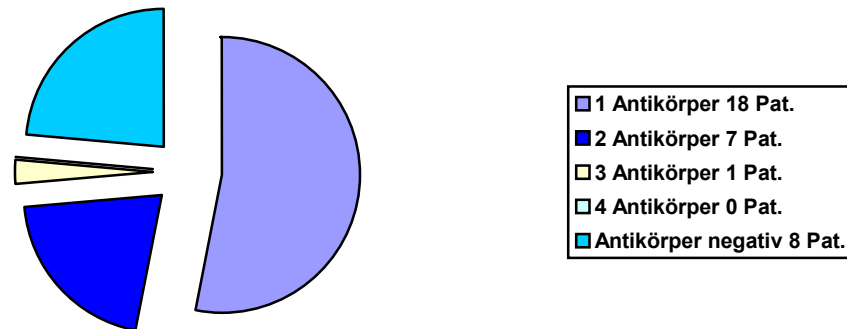
Gesamtkollektiv	17 Ak + Patienten Morbus Crohn Anzahl (%)	14 Ak + Patienten Colitis ulcerosa Anzahl (%)
PAB	10 (58,8 %)	0 (0 %)
p-ANCA	1 (5,9 %)	7 (50,0 %)
ASCA	9 (52,9 %)	0 (0 %)
GAB	6 (35,3%)	10 (71,4 %)

3.1.2. Tab. 4: Unterteilung der Angehörigen mit positivem Antikörpernachweis nach Grunderkrankung der Patienten und Vorkommen der untersuchten Leitantikörper PAB, p-ANCA, ASCA und GAB.

Gesamtkollektiv	17 Ak + Angehörige v. Pat. m. Morbus Crohn Anzahl (%)	17 Ak + Angehörige v. Pat. m. Colitis ulcerosa Anzahl (%)
PAB	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)
p-ANCA	1 (5,9 %)	2 (11,8 %)
ASCA	10 (58,8 %)	3 (17,6 %)
GAB	5 (29,4 %)	12 (70,6 %)

3.1.2. Abb. 4: Unterteilung der Patienten mit Morbus Crohn nach der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper.

Patienten mit Morbus Crohn

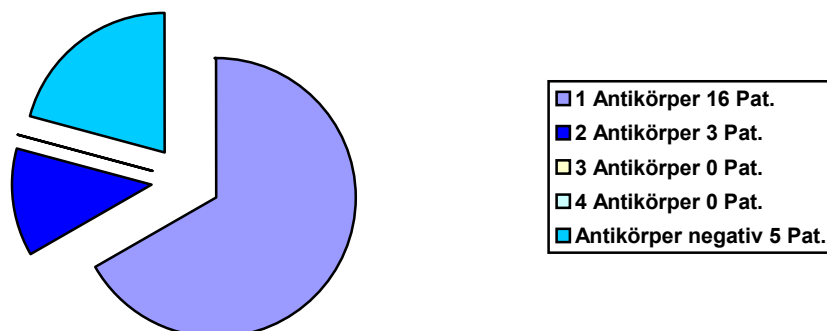


Bei den 7 an einem Morbus Crohn erkrankten Patienten, bei denen mehr als 1 Antikörper nachgewiesen werden konnte, fanden sich einmal die Kombination PAB/p-ANCA, dreimal die Kombination PAB/GAB und dreimal die Kombination PAB/ASCA.

Bei einem Patienten wurden drei Antikörper nachgewiesen, in der Kombination PAB/GAB/ASCA.

3.1.2. Abb. 5: Unterteilung der Patienten mit Colitis ulcerosa nach der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper.

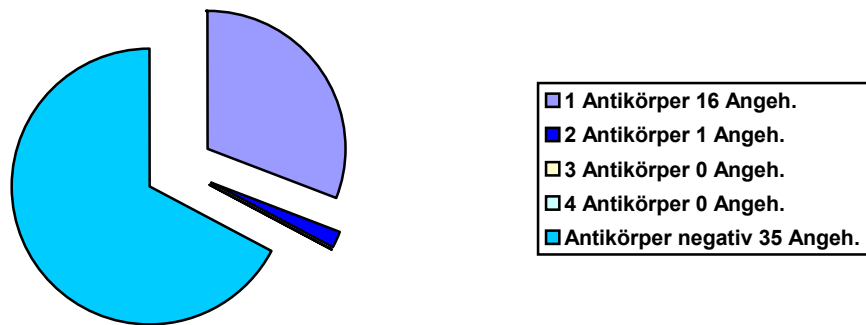
Patienten mit Colitis ulcerosa



Bei den drei an einer Colitis ulcerosa erkrankten Patienten, bei denen mehr als 1 Antikörper nachgewiesen werden konnte, fand sich dreimal die Kombination p-ANCA/GAB.

3.1.2. Abb. 6: Unterteilung der Angehörigen von Patienten mit Morbus Crohn nach der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper.

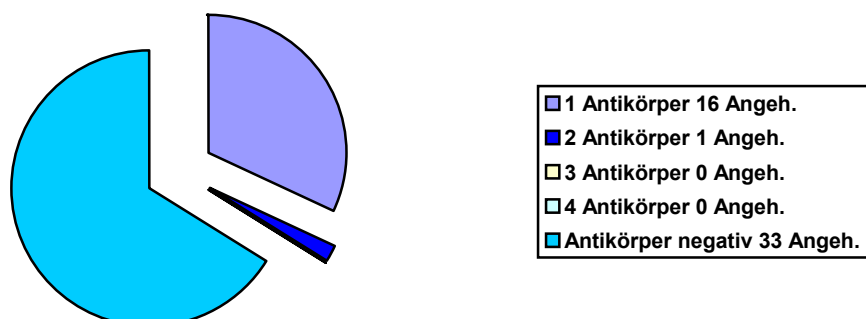
Angehörige von Patienten mit Morbus Crohn



Bei dem einen Angehörigen eines an einem Morbus Crohn erkrankten Patienten, bei dem mehr als 1 Antikörper nachgewiesen werden konnte, fand sich die Kombination GAB/ASCA.

3.1.2. Abb. 7: Unterteilung der Angehörigen von Patienten mit Colitis ulcerosa nach der Anzahl der nachgewiesenen Antikörper.

Angehörige von Patienten mit Colitis ulcerosa



Bei dem einen Angehörigen eines an einer Colitis ulcerosa erkrankten Patienten, bei dem mehr als 1 Antikörper nachgewiesen werden konnte, fand sich die Kombination p-ANCA/GAB.

Die genaue Verteilung der Ausprägung der krankheitsspezifischen Antikörper bei Patienten und Angehörigen lässt sich in der **Tabelle 1 des Anhangs** ansehen.

3.2. Der Fragebogen

Mittels eines standardisierten Fragebogens, der sich auf die folgenden krankheitsspezifischen Symptome und der Frage nach in den letzten sieben Jahren aufgetretenen Neuerkrankungen, sowie eventuell durchgeführten Darmspiegelungen stützte, sollte herausgefunden werden, ob einer der an der vor sieben Jahren durchgeführten Studie beteiligten Angehörigen, in der Zwischenzeit eine chronisch entzündliche Darmerkrankung manifestiert hat, oder verdächtige Symptome, die auf eine mögliche chronisch entzündliche Darmerkrankung hinweisen würden, aufweist.

3.3. Die statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung erfolgte mittels χ^2 - und Fisher's Exact-Test.

P-Werte < 0,05 wurden als signifikant bewertet.

Es wurde das Programm SPSS Version 12.0 for Windows verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Neuerkrankungen

In dem Zeitraum zwischen den beiden Studien wurde ein neu aufgetretener Fall von Morbus Crohn und ein neu aufgetretener Fall von Colitis ulcerosa bei den untersuchten Angehörigen ersten Grades diagnostiziert.

Bei beiden neu aufgetretenen Fällen entwickelten die Angehörigen dieselbe Grunderkrankung, wie das bereits betroffene Familienmitglied aus dem Patientenkollektiv. Allerdings stellte sich heraus, dass keiner der beiden betroffenen Angehörigen positiv auf die untersuchten Serum-Antikörper war (s. 4.1. Abb. 1).

Ebenso konnten weder bei den ursprünglich erkrankten Patienten der Familie, oder bei anderen Angehörigen Antikörper nachgewiesen werden.

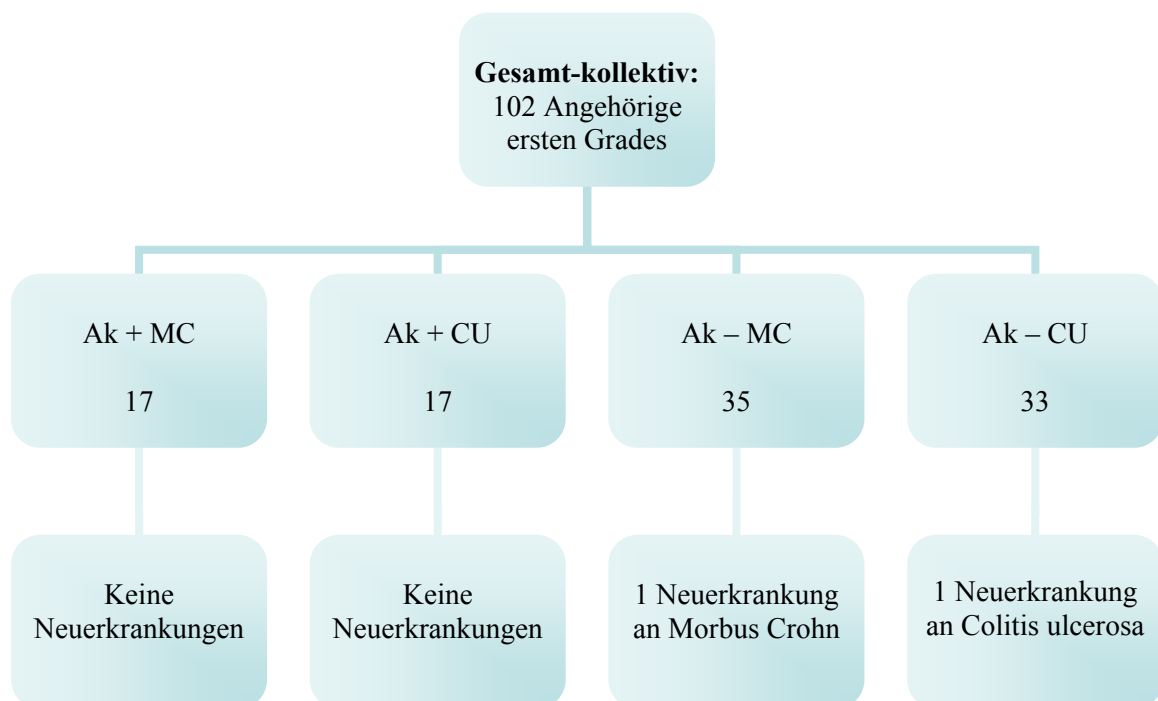
Im Fall der an Morbus Crohn erkrankten Angehörigen handelt es sich um die Tochter einer bereits untersuchten Patientin, die ebenfalls Antikörper-negative Schwester hingegen zeigt bis zum heutigen Zeitpunkt keine Anhaltspunkte für eine Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Die Neuerkrankung an Colitis ulcerosa hingegen betrifft den Vater eines bereits erkrankten Patienten. Auch bei ihm, sowie seiner Frau, also der Mutter, und dem Zwillingsbruder des bereits zuvor untersuchten Patienten konnten keine Antikörper nachgewiesen werden.

4.1. Tab. 1: Anzahl der Neuerkrankungen, bezüglich des Verwandtschaftsgrades und der Grunderkrankung der zugehörigen Patienten

Verwandtschaftsgrad des Angehörigen	Eltern		Geschwister		Kinder	
Erkrankung des betroffenen Patienten	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Gesamt	N=26	N=18	N=10	N=17	N=16	N=15
Neuerkrankungen	-	1 Fall, Colitis ulcerosa, Erst-diagnose 1998	-	-	1 Fall, Morbus Crohn, Erst-diagnose 1999	-

4.1. Abb. 1: Anzahl der Neuerkrankungen, bezüglich des Vorkommens von Antikörpern



4.2. Auffällige Zeichen und Symptome

Bei den übrigen Teilnehmern der Studie konnten keine eindeutigen Hinweise auf eine bisher nicht entdeckte entzündliche Darmerkrankung festgestellt werden. Zwar beklagten acht der befragten Angehörigen regelmäßig auftretende Bauchschmerzen, neun der Befragten gaben an, öfter, als gewöhnlich, Durchfall zu haben, als mögliche extraintestinale Manifestationen beschrieben drei Angehörige größere Gewichts-Verluste (allerdings eher gewollt), sieben Befragte litten in den letzten Jahren unter Augenentzündungen (mit zumeist allerdings viraler oder allergischer Ursache), acht Befragte unter Hautausschlägen (ebenfalls meist allergischer oder neurodermitischer Ursache), zudem wiesen zehn der Befragten in den letzten Jahren erhöhte Transaminasen oder Cholesterinparameter auf, allerdings traten bei nur wenigen befragten Angehörigen mehrere Symptome gleichzeitig auf, so dass ein Zusammenhang mit der Entstehung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung eher unwahrscheinlich erscheint (s. 4.2. Tab. 1). Allerdings sollten alle Angehörigen, die Symptomaten aufweisen sich weiterhin regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen unterziehen, um einem möglichen Ausbruch einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung frühzeitig entgegenzutreten zu können.

Bezüglich der Auto-Antikörper konnte auch weder bei den Haupt-, noch bei den Nebensymptomaten ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Antikörpern und der befragten Symptomatik erkannt werden.

4.2. Tab. 1: Symptomatik bei den untersuchten Angehörigen

Hauptsymptomatik gesamt	N=16			
Antikörper	Ak + N=7		Ak – N=9 *	
Grunderkrankung des Patienten	MC N=2	CU N=5	MC N=5	CU N=4
Bauchschmerzen	1 (ASCA)	3 (p-ANCA+GAB, p-ANCA, GAB)	4	3
Durchfall	1 (ASCA)	2 (2 x GAB)	3	1
Gewichtsverlust	-	1 (p-ANCA)	-	1
Blut im Stuhl	-	1 (p-ANCA)	1	-

4.2. Tab. 2: Bei Angehörigen ersten Grades aufgetretene Hauptsymptomatiken, bezüglich der Grunderkrankung der zugehörigen Patienten und des Auftretens von Antikörpern

Verwandtschaftsgrad		Eltern		Geschwister		Kinder	
Erkrankung des betroffenen Patienten		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Gesamt		N=26	N=18	N=10	N=17	N=16	N=15
Haupt- und Nebensymptomatik	Bauchschmerzen	1	1	2	0	2	2
	Durchfall	2	1	1	2	1	2
	Gewichtsverlust	0	1	0	1	0	1
	Augen-Entzündungen	3	1	1	0	0	2
	Hautausschlag	2	2	1	1	0	2
	Erhöhte Leberwerte	3	4	0	1	0	2

* bei antikörper-negativ getesteten Angehörigen, die sich in der Hauptsymptomatik auffällig zeigten, traten mehrere Symptome in Kombination auf: bei zwei Angehörigen Gewichtsverlust und Durchfall, bei einem Angehörigen Bauchschmerzen und Blut im Stuhl, bei zwei Angehörigen Bauchschmerzen und Durchfall und bei einem Angehörigen Durchfall in Kombination mit Blut im Stuhl.

Von insgesamt 16 Angehörigen, die eine auffällige Hauptsymptomatik aufwiesen, unterzogen sich 7 Angehörige (43,75%) einer Koloskopie, 9 Angehörige (56,25%) nicht.

Antikörper positiv waren 3 (42,8%) der sieben Angehörigen, die sich untersuchen ließen, bei 4 Angehörigen (57,2%) konnten keine Antikörper nachgewiesen werden.

Die nicht koloskopisch untersuchten Angehörigen unterteilen sich in 4 Antikörperpositive (44,4%) und 5 Antikörper-negative (55,6%) Personen.

4.2. Tab. 3: Bei Angehörigen ersten Grades aufgetretene Nebensymptomatiken, bezüglich der Grunderkrankung der zugehörigen Patienten und des Auftretens von Antikörpern

Nebensymptomatik gesamt	N=20			
Antikörper	Ak + N=5		Ak – N=15 *	
Grunderkrankung des Patienten	MC N=3	CU N=2	MC N=5	CU N=10
Augenentzündungen	1 (ASCA)	1 (GAB)	3	2
Hautausschläge	1 (ASCA)	-	2	4
Erhöhte Leberwerte	1 (ASCA)	1 (PAB)	2	4

* bei antikörper-negativ getesteten Angehörigen, die sich in der Nebensymptomatik auffällig zeigten, traten mehrere Symptome in Kombination auf: bei drei Angehörigen Augenentzündungen und Hautausschläge, bei einem Angehörigen Hautausschläge und erhöhte Leberwerte

Von insgesamt 20 Angehörigen, die eine auffällige Nebensymptomatik aufwiesen, unterzogen sich 10 Angehörige (50%) einer Koloskopie, 10 Angehörige (50%) nicht.

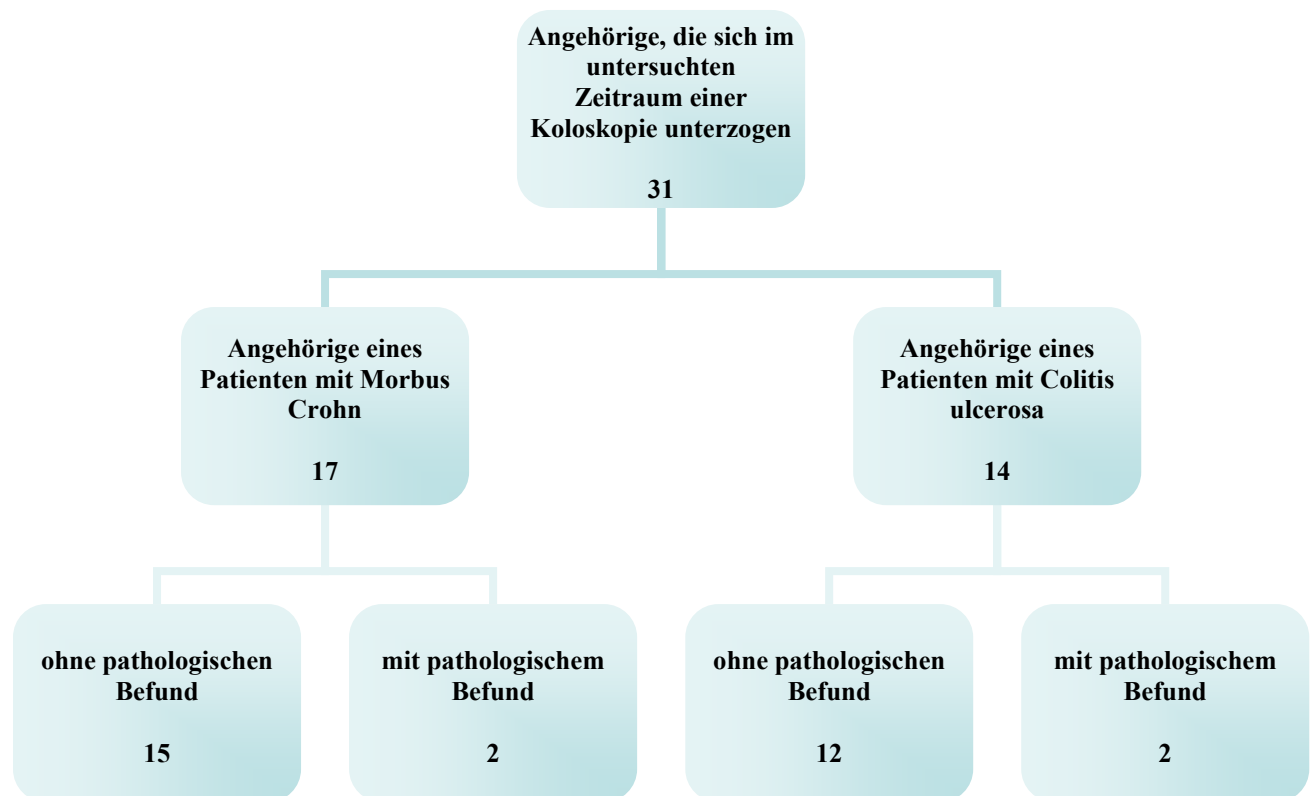
Antikörper positiv waren 3 (30%) der zehn Angehörigen, die sich untersuchen ließen, bei 7 Angehörigen (70%) konnten keine Antikörper nachgewiesen werden.

Die nicht koloskopisch untersuchten Angehörigen unterteilen sich in 2 Antikörper-positive (20%) und 8 Antikörper-negative (80%) Personen.

4.3. Koloskopiebefunde

Insgesamt unterzogen sich 31 der befragten Angehörigen ersten Grades im Zeitraum der letzten Jahre einer Koloskopie (Angehörige von Patienten mit Morbus Crohn: 17, Angehörige von Patienten mit Colitis ulcerosa: 14, (s. 4.3. Abb. 1).

4.3. Abb. 1: Anzahl der Angehörigen, die sich in den letzten Jahren einer Koloskopie unterzogen haben, bezüglich der Grunderkrankung der zugehörigen Patienten



Bei zwei der untersuchten Angehörigen führte die Koloskopie zur Erstdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (jeweils ein Angehöriger eines Patienten mit Morbus Crohn und ein Angehöriger eines Patienten mit Colitis ulcerosa, (s. Tabellen 4.1. und 4.2.).

Die Koloskopie ergab bei einem der untersuchten Angehörigen eines Patienten mit Morbus Crohn im April 2004 die Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms, bei einem Angehörigen eines Patienten mit Colitis ulcerosa konnte im Jahr 2003 eine infektiöse Kolitis im Enddarmbereich erkannt, allerdings keine chronisch entzündliche Darmerkrankung diagnostiziert werden (s. 4.3. Abb. 2).

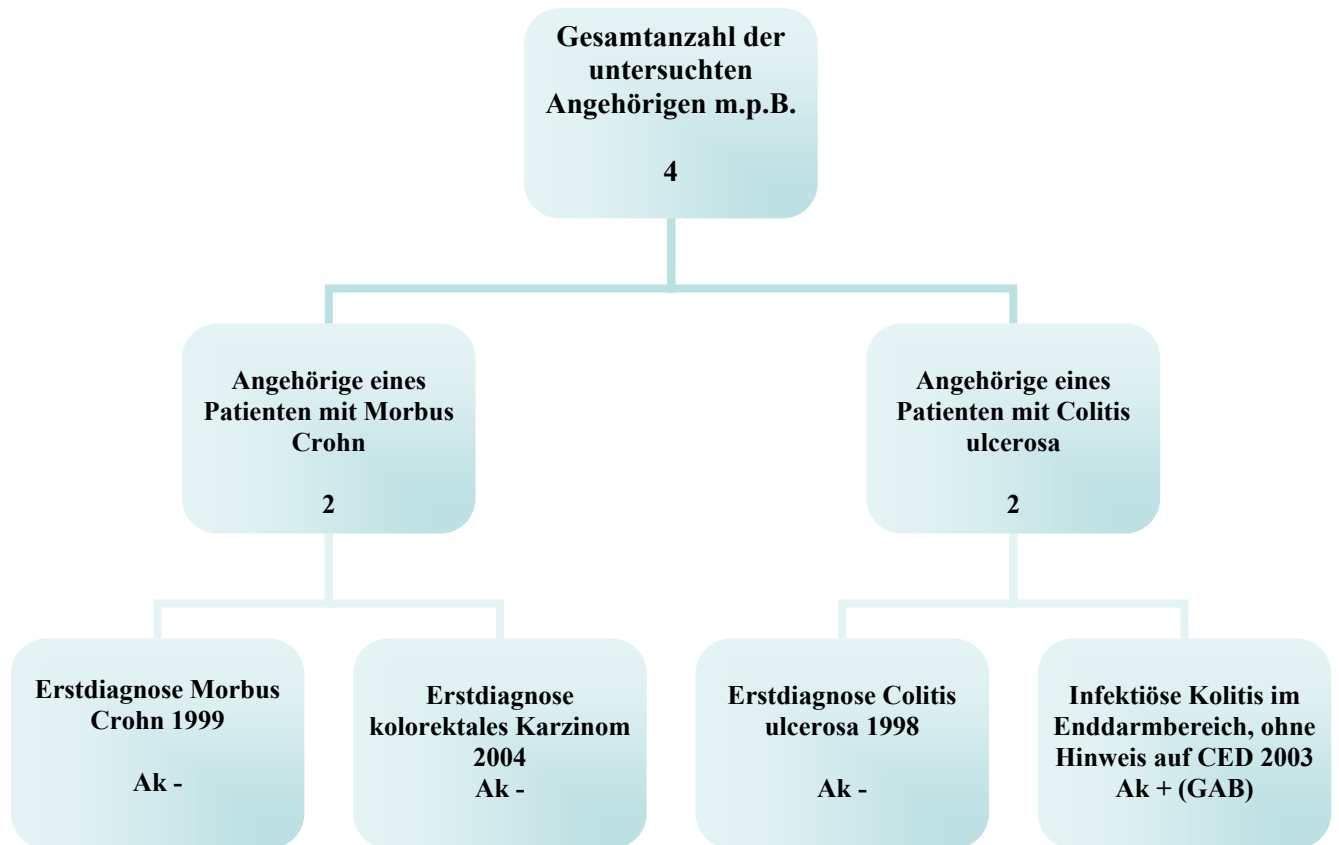
4.3. Tab. 1: Anzahl der Angehörigen, die sich im untersuchten Zeitraum einer Koloskopie unterzogen, unterteilt nach der Grunderkrankung der zugehörigen Patienten und dem Auftreten von Antikörpern

Gesamtkollektiv	31 Angehörige Anzahl (%)	
Grunderkrankung des zugehörigen Patienten	Morbus Crohn 17 (54,8%)	Colitis ulcerosa 14 (45,2%)
Antikörper +	2 (11,8%)	6 (42,9%)
Antikörper –	15 (88,2%)	8 (57,1%)

4.3. Tab. 2: Verteilung der Antikörper der Ak-positiven Angehörigen, die sich im untersuchten Zeitraum einer Koloskopie unterzogen, unterteilt nach der Grunderkrankung der zugehörigen Patienten

	Ak + MC	Ak + CU
PAB	-	1
p-ANCA	-	1
GAB	-	4
ASCA	2	1

4.3. Abb. 2: Anzahl der untersuchten Angehörigen, bei denen ein pathologischer Befund nachweisbar war, bezüglich der Grunderkrankung des Patienten und dem Vorkommen von Antikörpern



5. Diskussion

Im Zusammenhang mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist das Auftreten verschiedener Serum-Antikörper beschrieben worden. Die wohl bekanntesten Beispiele dürften die Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) und die perinukleären-antineutrophilen zytoplasmischen Antikörper (p-ANCA) sein.

ASCA imponieren als Serum-Marker bei Morbus Crohn und sind bei etwa zwei Drittel der Patienten, die unter dieser Krankheit leiden, nachweisbar [Glas J. 2002, Quinton JF. 1998, Ruemmele FM. 1998], während p-ANCA bei etwa 45-80% aller an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten auftreten [Cambridge G. 1992, Colombel JF. 1992, Shanahan F. 1992, Joosens S. 2002].

Im Gegensatz zu den ASCA, die auch im Zusammenhang mit HLA-B27-assoziierten Spondylarthropathien nachgewiesen werden können [Hoffman IE. 2003, Török HP. 2004], sind Antikörper gegen exokrines Pankreasgewebe (PAB) zwar absolut krankheitsspezifisch [Seibold F. 1991], treten aber dennoch nur bei etwa einem Drittel der an Morbus Crohn erkrankten Patienten auf [Folwaczny C. 1998]. Aufgrund ihrer geringeren Prävalenz sind PAB somit als Serum-Marker für Morbus Crohn weniger relevant, als vergleichsweise ASCA. Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen (GAB) wiederum finden sich bei etwa einem Drittel aller an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erkrankten Patienten [Folwaczny C. 1997].

Trotz intensiver Forschung in den letzten Jahren bleibt die Bedeutung dieser Antikörper für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bis heute rätselhaft.

ASCA [Glas J. 2002], p-ANCA [Shanahan F. 1992, Folwaczny C. 1998] und GAB [Folwaczny C. 1997] wurden gehäuft auch bei gesunden Angehörigen ersten Grades von unter chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen leidenden Patienten nachgewiesen, insbesondere, wenn der untersuchte Index-Patient ebenfalls die spezifischen Antikörper

aufwies. PAB ließ sich sogar in Verbindung bringen mit dem gehäuften Auftreten von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Morbus Crohn [Seibold F. 1997].

Vorhergegangene Studien belegten das Vorkommen von verschiedenen Antikörpern, wie p-ANCA [Shanahan F. 1992, Folwaczny C. 1998], ASCA [Glas J. 2002], Antikörpern gegen Endothel-Zellen [Folwaczny C. 2000] oder antinuklearen Antikörpern, nicht nur bei an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erkrankten Patienten, sondern auch bei gesunden Angehörigen ersten Grades, deren Risiko eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung zu entwickeln bekanntermaßen um das 5-10 fache erhöht ist gegenüber der Durchschnittsbevölkerung. Daraus entstand die Vermutung, dass diese Antikörper eventuell als Marker eines erhöhten Risikos an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung zu erkranken zu werten sein könnten.

Diese Vermutung erhärtete sich aus der Erkenntnis, dass die für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen spezifischen Antikörper, mit ein paar wenigen Ausnahmen, wie zum Beispiel die Antikörper gegen Endothelzellen [Folwaczny C. 2000], weder bei Vorliegen einer infektiösen Enterokolitis [Glas J. 2002], noch bei den Ehepartnern der untersuchten Patienten [Shanahan F. 1992] festgestellt werden konnten.

Aufgrund der fehlenden Langzeitbeobachtungen der antikörperpositiven Angehörigen ersten Grades, blieb die Bedeutung dieser Serum-Antikörper bei den Verwandten von CED-Erkrankten unklar.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen die oben genannte Hypothese zwar nicht vollständig, allerdings brachte uns unsere rückblickende Studie auch an einige Grenzen: Nach Abschluss der vor etwa acht Jahren durchgeführten Untersuchung der Antikörper bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa und deren Angehörigen ersten Grades, wurde den Angehörigen angeboten, eine weiterführende Diagnostik bezüglich eventueller Beschwerden durchzuführen, sofern sie zum damaligen Zeitpunkt älter als 50 Jahre waren

noch keine Erkrankung oder Zeichen einer Erkrankung aufzeigten.

Diese Nachfolgeuntersuchung wurde von den Angehörigen jedoch nicht wahrgenommen.

So kam es, dass in der zu beobachtenden Folgezeit nur 31 der 102 Angehörigen ersten Grades sich einer Koloskopie unterzogen.

Mit Ausnahme der beiden während dieser Zeit aufgetretenen Neuerkrankungen, wurde bei keinem der Angehörigen, die eine Folgeuntersuchung vornehmen ließen, ein Hinweis auf eine unentdeckte Erkrankung an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa festgestellt.

Allerdings können wir, anders als z.B. bei vergleichbaren Untersuchungen des Vorkommens von ASCA bei Patienten mit HLA-B27 assoziierten Spondylarthropathien [Hoffmann IE. 2003, Török HP. 2004], nicht ausschließen, dass subklinische Fälle von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen nicht bemerkt wurden. Dies wäre zum Beispiel darauf zurückzuführen, dass zum einen, wie bereits erwähnt, nur ein Teil des Kollektives eine Koloskopie zur Diagnosesicherung vornehmen ließ, zum anderen ein nicht unerheblicher Teil der in der Ausgangsstudie erfassten Angehörigen nicht an der hier beschriebenen Erhebung teilnehmen konnten oder wollten, da sich nach einem Zeitraum von sieben bis acht Jahren das Ursprungskollektiv nicht mehr vollständig ermitteln ließ, bzw. bei einigen der Angehörigen kein Interesse an einer weiteren Studie vorhanden war.

Ferner ist nicht auszuschließen, dass der untersuchte Zeitraum von etwa acht Jahren etwas zu kurz gewählt sein könnte, sodass diese Studie in den folgenden Jahren mit einem ausgedehnten zu untersuchenden Kollektiv wiederholt werden müsste.

So sind zum Beispiel, insbesondere bei den Kindern, aber auch bei den jüngeren Geschwistern der Patienten, die an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung leiden, weitere Neuerkrankungen in den kommenden Jahren zu erwarten [Hoffmann IE. 2003, Török HP. 2004, Folwaczny C. 2000].

Zudem besteht die Möglichkeit, dass einige Subtypen des Morbus Crohn, respektive der Colitis ulcerosa, bei denen das Vorhandensein der Serum-Antikörper tatsächlich eine gewisse

Prädisposition auf eine Neuerkrankung darstellt, im untersuchten Patientenkollektiv nicht erfasst wurden.

Es sollte herausgehoben werden, dass in unserer Untersuchung zwei der getesteten Antikörper, nämlich p-ANCA und PAB, keine familiäre Häufung aufwiesen [Folwaczny C. 1998], was zumindest bezüglich p-ANCA mit dem Großteil der bisher zu diesem Thema erstellten Literatur übereinstimmt [Bansi DS. 2001]. PAB wurde, soweit bekannt, bisher noch nie in familiärer Häufung erkannt. Nichtsdestotrotz wurden die jüngsten Ergebnisse in die Analyse involviert, um die Beobachtung einiger Antikörper-positiver Angehöriger ersten Grades gewährleisten zu können, die den Untersuchungsergebnissen zufolge die Vermutung zulassen, dass diese eine Neuerkrankung an Morbus Crohn entwickeln [Seibold F. 1997].

6. Zusammenfassung

Letztendlich konnte unsere retrospektive Studie nicht nachweisen, dass das Vorkommen der untersuchten Serum-Antikörper mit einem erhöhten Risiko einer Neuerkrankung an einer der beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert ist.

Da auch Literaturangaben zu diesem Thema äußerst widersprüchlich sind, ist ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz der Antikörper und bestimmter Krankheitsmerkmale unwahrscheinlich.

Die Tatsache, dass keiner der Antikörper-positiven Angehörigen klinische Symptome einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung aufzeigte, das Ereignis Neuerkrankung in diesem Kollektiv insgesamt sehr selten war, lässt den Rückschluss zu, dass die statistische Aussagefähigkeit dieser Untersuchung stark eingeschränkt war.

Leider unterzogen sich nur etwa die Hälfte der Angehörigen, die subklinische Hinweise auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung aufwiesen, einer Koloskopie, so dass Neuerkrankungen eventuell bis zum heutigen Tage unentdeckt geblieben sein könnten.

Da sich allerdings im Angehörigen-Kollektiv bei einigen befragten Personen subklinische Anzeichen einer möglichen Erkrankung an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa fanden, sowohl bei antikörper-positiv, als auch antikörper-negativ getesteten Angehörigen, ist davon auszugehen, dass in der Folge deskriptive Studien mit erheblich größeren Kollektiven die Ergebnisse präzisieren können.

So müssen, auf Grund der bereits genannten Schwierigkeiten, zur Bestätigung dieser Ergebnisse weitere Studien folgen, idealerweise mit einem unter der Voraussetzung einer langen Untersuchungszeitdauer geschaffenem Kollektiv, das sich über Jahre verfolgen und aktualisieren lässt, bevor die hier gewonnenen Erkenntnisse als gesichert bezeichnet werden können.

7. Anhang

Tabelle 1

Gesamtauswertung

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	PAB	p-ANC A	GAB	Ig A	IgG	Haupt-symptomatik	Neben-symptomatik	Endoskopie
1.	X		+	-	+		+			
2.			-	-	-	-	-	-	-	-
3.			-	-	+	-	-	-	-	-
4.			-	-	-	-	-	-	-	Vor ca. 1 Jahr, kein pathologischer Befund
5.	X		-	-	-	-	-			
6.			-	-	-	-	-	-	Augenentzündung vor etwa einem Jahr durch viralen Infekt Hautausschlag auf Grund manifestierter Neurodermitis	Vor ca. 1 Jahr Kein pathologischer Befund
7.	X		-	-	-	-	-			
8.			-	-	-	-	-	Gelegentlich Magenschmerzen	Gelegentlich Augen-Entzündungen	Vor ca. 6 Jahren, kein pathologischer Befund
9.			-	-	+	-	-	-	-	-
10.			-	-	-	-	-	-	-	-
11.		X	-	+	+	-	-			
12.			-	-	+	-	-	Häufig Durchfälle	-	-
13.			-	-	-	-	-	Häufig Durchfälle, gravierender Gewichts-Verlust vor etwa 4 Jahren, hat sich inzwischen allerdings wieder normalisiert	Gehäuft Hautausschläge, Leberwerte konstant erhöht	1985, kein pathologischer Befund
14.			-	-	-	-	-	Gehäuft Bauchschmerzen	-	-
15.			-	-	-	-	-	-	-	Vor ca. 10

										Jahren, kein pathologischer Befund
16.	X		+	-	-	-	-			
17.			-	-	-	-	-	-	-	-
18.	X		+	-	+	-	-			
19.		X	-	-	-	-	-			
20.			-	-	-	-	-	-	-	-
21.			-	-	-	-	-	-	-	-
22.	X		-	-	-	-	+			
23.			-	-	-	-	-	Gehäuft Bauchschmerzen, Blut im Stuhl durch Analfissur	-	-
24.	X		-	-	-	-	-			
25.			-	+	-	-	-	-	-	-
26.			-	-	-	-	-	-	-	-
27.			+	-	-	-	-	-	-	-
28.	X		+	-	-	-	-			
29.			-	-	-	-	-	-	Allergiebedingte Augenentzündungen und Hautausschläge seit etwa einem halben Jahr	2002, kein pathologischer Befund
30.			-	-	-	-	-	-	-	Ende 2000, kein pathologischer Befund
31.	X		+	-	-	+	+			
32.			-	-	-	+	-	Gelegentlich Diarrhöen	Biliär bedingt erhöhte Leberwerte	-
33.			-	-	-	-	-	-	Erhöhte Leberwerte durch Hypercholesterinämie	-
34.			-	-	-	-	-	Zunehmen d Bauchschmerzen und Diarrhöen	-	-
35.	X		-	-	+	-	-			
36.			-	-	-	+	-	Häufig Bauchschmerzen	Augenentzündungen bedingt durch chron.	Vor ca.2 ½ Jahren, kein pathologischer

									Angina rheumatica	Befund
37.			-	-	-	+	-	-	-	Vor ca. 4 Jahren, kein pathologischer Befund
38.			-	-	-	+	-	-	Häufig auftretende starke Rötung der Haut an Armen und Oberkörper	-
39.		X	-	+	+	-	-			
40.								verstorben		
41.			-	-	-	-	-	-	-	-
42.		X	-	+	-	-	-			
43.			-	-	-	+	-	-	-	-
44.			-	-	-	-	-	Gelegentlic h Diarrhöen	Virale Hornhaut- entzündung	-
45.	X		+	-	+	-	-			
46.			-	-	-	-	+	-	-	-
47.			-	-	+	-	+	-	-	-
48.			+	-	-	-	-	-	-	-
49.		X	-	-	+	-	-	verstorben		
50.			-	-	+	-	-	-	-	-
51.			-	-	-	-	-	-	-	-
52.								Soll nicht mehr konfrontier t werden		
53.								Soll nicht mehr konfrontier t werden		
54.			-	-	-	-	-	-	-	-
55.			-	-	-	-	-	-	-	-
56.	X		-	-	-	-	-			
57.			-	-	-	-	-	-	-	-
58.	X Erst- dia- gnose im Jahr 1999		-	-	-	-	-			Endoskopien im Klinikum Rechts der Isar und im Klinikum Harlaching, OP im Dezember 2003 im Klinikum Harlaching

59.		X	-	-	+	-	-			
60.								verstorben		
61.			-	+	+	-	-	Häufig Bauchschmerzen	-	Vor ca. 1 ½ Jahren, kein pathologischer Befund
62.			-	+	-	-	-	Starker Gewichtsverlust und Blut im Stuhl vor ca. 2 Jahren, bedingt durch Anorexia nervosa	-	-
63.			-	-	+	-	-	-	-	-
64.	X		-	-	+	-	-			
65.								verstorben		
66.			-	-	+	-	-	-	-	-
67.			-	-	+	-	-	-	-	-
68.		X	-	-	-	-	-			
69.			+	-	-	-	-	-	Erhöhte Leberwerte durch primär-biliäre Zirrhose	Vor ca. einem Jahr, kein pathologischer Befund
70.			-	-	-	-	-	-	Starke Hautausschläge durch Psoriasis	-
71.			-	-	-	-	-	-	-	-
72.		X	-	-	-	-	-			
73.			-	-	-	+	-	-	-	Vor ca. 2 Jahren, kein Befund
74.			-	-	-	-	-	-	Leicht erhöhte Leberwerte	-
75.	X		+	-	+	-	-			
76.			-	-	-	+		-	-	-
77.			-	-	-	-	-	-	-	-
78.			-	-	-	-	-	-	-	-
79.			-	-	-	-	-	-	Konstant leicht erhöhte Leberwerte	-
80.			-	-	-	-	-	-	-	-
81.		X	-	-	-	-	-			
82.			-	-	-	-	-	Gehäuft Durchfälle, auffälliger Gewichts-	-	September 2003, kein pathologischer Befund

								Verlust, Patient leidet unter Ösophagus -Varizen		
83.			-	-	-	-	-	-	-	-
84.			-	-	-	-	-	-	-	-
85.		X	-	-	+	-	-			
86.			-	-	+	-	-	-	-	-
87.		X	-	+	+	-	-			
88.			-	-	-	-	-	-	-	-
89.	X		+	+	-	-	-			
90.			-	-	-	-	-	-	-	vor ca. 2 Jahren, kein pathologischer Befund
91.			-	-	-	-	-	-	-	vor ca. 2 Jahren, kein pathologischer Befund
92.	X		-	-	-	-	-			
93.			-	-	-	-	-	-	-	-
94.			-	-	-	-	-	-	-	vor ca. 6 Jahren, kein pathologischer Befund
95.			-	-	-	-	-	-	-	-
96.		X	-	-	+	-	-			
97.			-	-	+	-	-	-	-	vor ca. 16 Jahren, kein pathologischer Befund
98.			-	-	-	-	-	-	-	vor ca. 5-6 Jahren, kein pathologischer Befund
99.			-	-	-	-	-	-	-	-
100.			-	-	-	-	-	-	-	vor ca. 15 Jahren, kein pathologischer Befund
101.			-	-	+	-	-	-	-	vor ca. 20 Jahren, kein pathologischer Befund
102.		X	-	-	+	-	-			
103.			-	-	+	-	-	Häufig Bauchschm erzen	Viral bedingte Augenentzündu ng	Vor ca. 2 Jahren, leichte Entzündung

										im Enddarm- bereich
104.			-	-	+	-	-	Gelegentlic h Diarrhöen	-	-
105.	X		-	-	-	+	+			
106.								verstorben		
107.			-	-	-	-	-	-	-	-
108.	X		-	-	-	+	+			
109.			-	-	-	-	-	-	-	Vor ca. einem Jahr, kein pathologischer Befund
110.			-	-	-	-	-	-	-	-
111.		X	-	+	-	-	-			
112.			-	-	-	-	-	-	-	-
113.			-	-	-	-	-	-	-	-
114.								Verstorben Amyo- trophische Lateral- sklerose		
115.			-	-	+	-	-	-	-	-
116.			-	-	-	-	-	Nicht ermittelbar		
117.		X	-	-	-	-	-	-	-	-
118.			-	-	-	-	-	-	Gelegentlich Augenentzündu ngen, allergisch bedingte Hautausschläge	-
119.		X Erst- dia- gnose im Jahr 1998, relativ be- schwer defrei	-	-	-	-	-	-	Erhöhte Leberwerte	Vor ca. 6 Jahren, führte zur Erstdiagnose
120.			-	-	-	-	-	-	-	-
121.		X	-	-	+	-	-			
122.			-	-	-	-	-	-	Neigung zu Hautpilzen	Seit 1986 alle 2 Jahre, kein pathologischer Befund
123.			-	-	-	-	-	-	-	-
124.			-	-	-	-	-	-	Zeitweise medikamentös	Jährlich, kein

									bedingt erhöhte Leberwerte	pathologischer Befund
125.			-	-	+	-	-	-	-	-
126.			-	-	-	-	-	-	-	-
127.		X	-	+	-	-	-			
128.			-	-	+	-	-	-	-	-
129.			-	-	-	-	-	-	-	-
130.			-	-	-	-	-	-	Erhöhte Leberwerte durch Pfeiffer'sches Drüsenfieber	-
131.		X	-	-	+	-	-			
132.								Verstorben		
133.								verstorben		
134.			-	-	-	-	-	-	Erhöhte Leberwerte durch Nierensteine, inzwischen normalisiert	-
135.	X		-	-	-	-	-			
136.			-	-	-	-	-	-	-	Vor ca. 5 Jahren, kein pathologischer Befund
137.			-	-	-	-	-	-	-	vor ca. 6 Jahren, kein pathologischer Befund
138.		X	-	+	-	-	-			
139.			-	-	-	+	+	-	-	-
140.			-	-	-	-	-	-	-	-
141.	X		+	-	-	-	+			
142.			-	-	-	-	-	-	-	-
143.			-	-	-	+	-	-	-	-
144.			-	-	-	+	-	-	-	-
145.			-	-	-	-	-			
146.			-	-	-	-	-	-	-	vor ca. 3 Jahren, kein pathologischer Befund
147.			-	-	-	+	-	-	-	-
148.	X		-	-	-	+	+			
149.	X		-	-	-	-	-			
150.								verstorben		
151.			-	-	-	-	-	-	-	-
152.	X		+	-	-	+	+			
153.			-	-	-	-	-	-	-	vor ca. 5 Jahren, kein

										pathologischer Befund
154.	X		-	-	-	-	+			
155.			-	-	-	-	-	Gehäuft Durchfälle und Blut im Stuhl auf Grund eines kolorektalen Karzinoms	-	April 2004, Befund: Kolorektales Karzinom
156.	X		-	-	-	-	-			
157.			-	-	-	-	-	Häufig Bauchschmerzen und Diarrhöen	-	-

8. Literaturverzeichnis

Adler G.

Morbus Crohn-Colitis Ulcerosa
Springer Verlag, 2.Auflage 1996

Annese V, Andreoli A, Andriulli A, D'Inca R, Gionchetti P, Latiano A, Lombardi G, Piepoli A, Poulain D, Sendid B, Colombel JF.

Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: A GISC study.
Am. J. Gastroenterol. 2001;96:2407-2412.

Bansi DS, Lo S, Chapman RW, Fleming KA.

Absence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in relatives of UK patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol 1996; 8:111-116.

Barnes R. M. R., Allan S., Taylor-Robinson C. H., Finn R., Johnson PM.:

Serum antibodies reactive with Saccharomyces cerevisiae in inflammatory bowel disease: is IgA antibody a marker for Crohn's disease?
Int Arch Allergy Appl Immunol 92:9-15, 1992.

Barton JR, Gillon S, Ferguson A.

Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease.
Gut 1989 May;30(5):618-22

Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML:

Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members—potential hereditary influences.
Gastroenterology 1996; 111:573-579.

Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J:

Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis.
Am J Gastroenterol. 2001; 96:2113-2116.

Best WJ, Bechtel J, Singleton J, Kern F.

Development of a Crohn's disease activity index.
Gastroenterol. 70 : 439-44, (1970)

Binder V:

Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease.
Dig. Dis. 1998; 16:351-355.

Bird AG.

Is there life in the formalin fixed neutrophil for ANCA testing? no!
J. Clin. Pathol. 1999 Jun;52(6):403-404

Blaker F, Schafer KH, Lassrich MA.

Ulcerative and granulomatous colitis in children (author's transl).
Monatsschr. Kinderheilkd. 1978 Jul;126(7):411-8

Blumberg RS, Saubermann LJ, Strober W:

Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease.
Curr Opin Immunol. 1999; 11:648-656.

Bonen DK., Cho JH.:

The genetics of inflammatory bowel disease.
Gastroenterology 2003; 124:521-536.

Bradwell AR, Stokes RP, Mead GP:

Advanced Atlas of Autoantibody Patterns
Bradwell AR. 1999; ISBN: 0704485109

Cambridge G, Rampton DS, Stevens TR, McCarthy DA, Kamm M, Leaker B:

Anti-neutrophil antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role.
Gut 1992; 33:668-674.

Cho JH, Nicolae DL, Gold LH, Fields CT, LaBuda MC, Rohal PM, Pickles MR, et al.

Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95:7502-7507

Chowdhury SM, Broomhead V, Spickett GP, Wilkinson R.

Pitfalls of formalin fixation for determination of antineutrophil cytoplasmic antibodies.
J. Clin. Pathol. 1999 Jun;52(6):475-7

Clamp JR, Fraser G, Read AE:

Study of the carbohydrate content of mucus glycoproteins from normal and diseased colons.
Clin. Sci. 1981; 61:229-234.

Colombel JF, Reumaux D, Duthilleul P, Noel LH, Gower-Rousseau C, Paris JC, Cortot A.

Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel diseases.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1992; 16:656-660.

Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP:

Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study.
Gastroenterology. 2001; 120:1093-1099.

Das KM, Dubin R, Nagai T.

Isolation and characterisation of colonic tissue-bound antibodies from patients with idiopathic ulcerative colitis.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1978;75:4528-4532.

D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P:

Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum.

Gastroenterology. 1998; 114:22-267.

Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH:

Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD).

Clin. Exp. Immunol. 1995; 102:448-455.

Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F.

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis: Comparison with other colitides/diarrheal illnesses.

Gastroenterology 1991;100:1590-1596.

Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH, Shanahan F.

Neutrophil cytoplasmic antibodies: A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis.

Gastroenterology 1991;100:1385-1391.

Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Pfutzer R, Weeks DE.

Highdensity genome scan in Crohn disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12.

Am. J. Hum. Genet. 2000; 66:1857-1862.

Duggan AE, Usami I, Neal KR, Logan RF:

Appendectomy, childhood hygiene, Helicobacter pylori status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study.

Gut. 1998; 43: 494-498.

Eliakim R, Karmeli F, Cohen P, Heyman SN, Rachmilewitz D:

Dual effect of chronic nicotine administration: augmentation of jejunitis and amelioration of colitis induced by iodoacetamide in rats.

Int J Colorectal Dis. 2001; 16:14-21.

Elson CO:

Experimental models of intestinal inflammation: new insights into mechanisms of mucosal homeostasis.

In: Ogra P.L., Mestecky J., Lamm M.E., Strober W., Bienenstock J., McGhee J.R., eds. Mucosal Immunology. 2nd ed. San Diego, Calif. 1999: Academic press: 1007-1024.

Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA:

Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease.

Clin. Gastroenterol. 1980; 9:271-277

Farrell RJ, Peppercorn MA:

Ulcerative colitis.

Lancet. 2002; 359:331-340.

Feuerbach S, Schölmerich J.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Teil 1.
Der Radiologe . Band 40. 2000, S.324-338,

Fiocchi C, Roche JK, Michener WM.

High prevalence of antibodies to intestinal epithelial antigens in patients with inflammatory bowel disease and their relatives.
Ann. Intern. Med. 1989;110:786-794.

Folwaczny C, Noehl N, Endres SP, Loeschke K, Fricke H.

Antineutrophil and pancreatic autoantibodies in first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease.
Scand. J. Gastroenterol. 1998; 33:523-528.

Folwaczny C., Jochum M., Noehl N., Schnettler D., Loeschke K., Fricke H.:

p-ANCA target antigens in ulcerative colitis.
Z Gastroenterol 36:625-633, 1998a.

Folwaczny C, Noehl N, Tschop K, Endres SP, Heldwein W, Loeschke K, Fricke H.

Goblet cell autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives.
Gastroenterology 1997; 113:101-106.

Folwaczny C, Noehl N, Endres SP, Heldwein W, Loeschke K, Fricke H.

Antinuclear autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease - High prevalence in first-degree relatives.
Dig. Dis. Sci. 1997;42:1593-1596.

Folwaczny C, Loeschke K, Schnettler D, Jäger G, Wiebecke B, Hoelscher M, Sauer T, König A, Endres SP, Fricke H.

Endothelial cell autoantibodies are a marker of disease susceptibility in inflammatory bowel disease but apparently not linked to persistent measles virus infection.
Clin. Immunol. 2000;95:197-202.

Fricke H, Birkhofer A, Folwaczny C, et al.

Characterization of antigens from the human exocrine pancreatic tissue (Pag) relevant as target antigens for autoantibodies in Crohn's disease.
Eur. J. Clin. Invest. 1999;29: 41-45.

Giaffer M. H., Clark A., Holdsworth C.H.:

Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance.
Gut 33:1071-1075, 1992.

Glas J, Török HP, Vilsmaier F, Herbing KH, Hoelscher M, Folwaczny C.

Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives: potential clinical value.
Digestion 2002; 66:173-177.

Goebell H, Dirks E, Förster S et al.

A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany.

Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 6: 1039-1045, (1994)

Hampe J, Shaw SH, SAIZ R, Leysens N, Lantermann A, Mascheretti S, et al.

Linkage of inflammatory bowel disease to human chromosome 6p

Am J Hum Genet. 1999; 65:1647-1655

Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al.

Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations.

Lancet 2001; 357:1925–1928.

Hampe J, Heymann K, Krawczak M, Schreiber S:

Association of inflammatory bowel disease with indicators for childhood antigen and infection exposure.

Int J Colorectal Dis. 2003; 18: 413-417

Hansen WE, Classen M.

Chronisch -entzündliche Darmerkrankungen.

Classen/Diehl/Kochsieck , Innere Medizin,

4.Auflage: 528-539 (1998)

Urban & Schwarzenberg

Herold G.

Innere Medizin .

2001, Eigenverlag,

Hertervig E, Wieslander J, Johansson C, Wiik A, Nilsson A.

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role.

Scand. J. Gastroenterol. 1995 Jul;30(7):693-8

Hibi T, Ohara M, Toda K, Hara A, Ogata H, Iwao Y, Watanabe N, Watanabe M, Hamada Y, Kobayashi K.

In vitro anticolon antibody production by mucosal or peripheral blood lymphocytes from patients with ulcerative colitis.

Gut 1990;31:1371-1376.

Hoffman IE, Demetter P, Peeters M, De Vos M, Mielants H, Veys EM, De Keyser F.

Anti-saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis.

Ann. Rheum. Dis. 2003; 62:455-459.

Holtmann M, Mudter J, Galle PR, Neurath MF:

Das mukosale Immunsystem. Wie klar ist die Pathophysiologie?

Internist 2002; 43: 1343-1353.

Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, et al.
Mapping of a susceptibility locus for Crohn's Disease on chromosome 16.
Nature. 1996; 379:821-823.

Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al.
Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.
Nature 2001; 411:599-603.

Hyams JS.
Inflammatory bowel disease.
Pediatr. Rev. 2000 Sep.;21(9):291-5

Hyams JS.
Crohn's disease in children.
Pediatr. Clin. North. Am. 1996 Feb.;43(1):255-77

Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, et al.
The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study.
Gastroenterology 2002; 122:1242-1247.

Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z.
The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease.
Eur. J. Radiol. 2000 Sep.;35(3):154-67

Kirschner BS.
Ulcerative colitis in children.
Pediatr. Clin. North Am. 1996 Feb;43(1):235-54

Klebl FH., Bataille F., Huy C., Hofstädter F., Schölmerich J., Rogler G.:
Association of antibodies to exocrine pancreas with subtypes of Crohn's disease.
Eur J Gastroenterol Hepatol 17:73-77, 2005.

Koutroubakis IE, Manousos ON, Meuwissen SG, Pena AS:
Environmental risk factors in inflammatory bowel disease.
Hepatogastroenterology. 1996; 43:381-393.

Koutroubakis IE., Petinaki E., Mouzas IA., Vlachonikolis IG., Anagnostopoulou E, Castanas E., Maniatis AN., Kouroumalis EA.:
Anti-saccharomyces cerevisiae mannan antibodies and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in greek patients with inflammatory bowel disease.
Am J Gastroenterol 96:449-454, 2001.

Krause I., Monselise Y., Milo G., Weinberger A.:
Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies – a novel serologic marker for Behcet's disease.
Clin Exp Rheumatol 20:S21-24, 2002.

Kuster W, Pascoe L, Purrmann J, Funk S, Majewski F:
The genetics of Crohn's disease: complex segregation analysis of a family study with 265 patients with Crohn's disease and 5,387 relatives.
Am J Med Genet. 1989; 32:105-108

Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V.

Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort.
Scand. J. Gastroenterol. 1997 Feb;32(2):139-47

Lawrance IC, Hall A, Leong R, Pearce C, Murray K.

A Comparative Study of Goblet Cell and Pancreatic Exocrine Autoantibodies combined with ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian Patients with IBD
[Original Article]

Lee JC, Lennard-Jones JE, Cambridge G.

Antineutrophil antibodies in familial inflammatory bowel disease.
Gastroenterology 1995;108:428-433.

Lind E, Fausto o, Elgjo K et al.

Crohn's disease, clinical manifestations.
Scand. J. Gastroenterol. 20: 665-670, (1985)

Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H.

Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000 Mar.;30(3):259-64

Lochs H, Prainer C, Westphal G, Kiss A, Gangl A.

[Clinical aspects and course of Crohn disease].
Dtsch. Med. Wochenschr. 1985 Jun 28;110(26):1031-4

Ma Y, Ohmen JD, Li Z, Bentley LG, McElree C, Pressman S, Targan SR, et al.

A genomewide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease.
Inflamm. Bowel Dis. 1999; 5:271-278.

Main J., McKenzie H., Yeaman G. R., Kerr M. A., Robson D., Pennington C. R., Parratt D.:

Antibody to *saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) in Crohn's disease.
Br Med J 297:1105-1106, 1988.

Marteau P.

Inflammatory Bowel Disease.
Endoscopy Band 32(2). 2000, S. 131-137, Zei.

Montelcone G., Doldo P., Marasco R., Parello T., Imenco M., De Medici A. et al.:

Perinuclear neutrophil autoantibodies (pANCA) in unaffected relatives of patients with ulcerative colitis (UC). Suggestions against familial aggregation.
Gut 35 Suppl 4:A31, 1994.

Monsen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G.:

Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease.
Scand. J. Gastroenterol. 1991; 26:302-306

Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al.
A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.
Nature 2001; 411:603–606.

Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, Nakase H, Uose S, Matsushita M, Kawanami C, Imamura M, Chiba T:
A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy.
Gastroenterology 2000; 119:502-506.

Ooi CJ, Lim BL, Cheong WK, Ling AE, Ng HS.
Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with inflammatory bowel disease show no correlation with proteinase 3, lactoferrin, myeloperoxidase, elastase, cathepsin G and lysozyme: a Singapore study.
Ann. Acad. Med. Singapore 2000 Nov;29(6):704-7

Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al.:
Familial occurrence of inflammatory bowel disease.
N. Engl. J. Med. 324:84-88, (1991)

Orholm M, Iselius L, Sorensen TI, Munkholm P, Langholz E, Binder V:
Investigation of inheritance of chronic inflammatory bowel diseases by complex segregation analysis.
BMJ. 1993; 306:20-24.

Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO:
Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study.
Scand. J. Gastroenterol. 2000; 35:1075-1081.

Oudkerk Pool M, Ellerbroek PM, Ridwan BU, Goldschmeding R, von Blomberg BM, Pena AS, Dolman KM, Bril H, Dekker W, Nauta JJ:
Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical parameters, medical and surgical treatment.
Gut 1993;34:46-50.

Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Mayer AM, Vlietnick R, Rutgeerts P:
Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusting risk and concordance in clinical characteristics.
Gastroenterology 1996; 111:597-603.

Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietnick R, Bossuyt X, Rutgeerts P:
Diagnostic value of anti-saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease.
Am J Gastroenterol 96:730-734, 2001.

Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, Newman B, et al.
Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn's disease.
Nat.Genet. 2004; 36:471-475.

Playford RJ, Hanby AM, Patel K, Calam J:

Influence of inflammatory bowel disease on the distribution and concentration of pancreatic secretory trypsin inhibitor within the colon.

Am. J. Pathol. 1995;146:310-316.

Podolsky DK:

Inflammatory bowel disease.

N. Engl. J. Med. 2002; 347:417-429.

Podolsky DK, Isselbacher KJ:

Glycoprotein composition of colonic mucosa: specific alterations in ulcerative colitis.

Gastroenterology 1984; 87:991-998.

Poulain D., Sendid B., Fajardi I., Danze P. M., Colombel J. F.:

Mother to child transmission of anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in non-IBD families.

Gut 47:870-871, 2000

Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al.

Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role.

Gut 1998; 42:788-791.

Radice A, Vecchi M, Bianchi MB, Sinico RA.

Contribution of immunofluorescence to the identification and characterization of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. The role of different fixatives.

Clin. Exp. Rheumatol. 2000 Nov-Dec;18(6):707-12

Rath HC, Andus T, Caesar I, Schölmerich J.

Erstsymptome, extraintestinale Manifestationen und Schwangerschaftsverlauf bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Med. Klein. 93:395-400, (1998)

Rath HC, Schultz M, Freitag R, Dieleman LA, Li F, Linde HJ, Schölmerich J, Sartor RB:

Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice.

Infect. Immun. 2001; 69:2277-2285

Riemann JF.

Diagnostik des Morbus Crohn

Dtsch. med. Wschr. 114: 1616-1619, (1989)

Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Griffiths AM, et al.

Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci.

Am. J. Hum. Genet. 2000; 66:1863-1870.

Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG.

Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease.

Gastroenterology 1998; 115:822-829.

Rump JA, Roth M, Scholmerich J, Helfesrieder R, Ludemann J, Gross WL, Rautmann A, Peter HH.

A new type of ANCA in sera of patients with ulcerative colitis: effects of therapy and disease severity on serum titer.

Immun. Infekt. 1992 Feb;20(1):16-8

Rump JA, Worner I, Roth M, Scholmerich J, Hansch M, Peter HH.

p-ANCA of undefined specificity in ulcerative colitis: correlation to disease activity and therapy.

Adv. Exp. Med. Biol. 1993;336:507-13

Russel MG, Pastoor CJ, Janssen KM, van Deursen CT, Muris JW, van Wijlick EH, Stockbrügger RW:

Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limburg, The Netherlands. The South Limburg IBD Study Group.

Scand. J. Gastroenterol. 1997; Suppl 223:88-91.

Rutgeerts P, Gobos K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R, Vantrappen G:

Effect of farnal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. Lancet. 1991; 338:771-774.

Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G:

Appendectomy protects against ulcerative colitis.

Gastroenterology. 1994; 106: 1251-1253.

Rutgeerts P, Vermeire S.

Serological diagnosis of inflammatory bowel disease.

Lancet 2000 Dec. 23-30;356(9248):2117-8

Sartor RB:

Review article: How relevant to human inflammatory bowel disease are current animal models of intestinal inflammation?

Aliment Pharmacol Ther. 1997;11 Suppl 3:89-96; discussion 96-7.

Sartor RB:

Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation.

In: J.B. Kirsner, ed. Inflammatory Bowel Disease, 5th edn. Philadelphia 2000: WB Saunders: 153-178

Sartor RB:

Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics and prebiotics.

Gastroenterology 2004; 126: 1620-1633.

Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bll JI, Jewell DP:

Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12.

Nat. Gene. 1996; 14:199-202

Savige JA, Davies DJ, Gatenby PA.

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): their detection and significance: report from workshops.

Pathology 1994 Apr;26(2):186-93

Schlenker T, Apenberg S, Raedsch R, Andrassy K, Plachky J, Kommerell B.

Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel diseases.

Dtsch. Med. Wochenschr. 1992 Sep25;117(39):1463-8

Schölmerich J.

Inflammatory Bowel Disease.

Endoscopy. Band 31(1). 1999, S.66-73, Zei.

Schreiber S, Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Stoll M, Folsch UR:

Genetik und Umwelt. Ist das Bild klarer geworden?

Internist 2002; 43:1335-1341.

Seibold F, Stich O, Hufnagl R, Kamil S, Scheurlen M.

Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel disease: A family study.

Scand. J. Gastroenterol. 2001;36:196-201.

Seibold F, Slametschka D, Gregor M, Weber P.

Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis.

Gastroenterology 107:532-536, 1994.

Seibold F, Weber P, Jenss H, Wiedmann KH.

Antibodies to a trypsin sensitive pancreatic antigen in chronic inflammatory bowel disease: specific markers for a subgroup of patients with Crohn's disease.

Gut 1991; 32:1192-1197.

Seibold F, Mork H, Tanza S, Muller A, Holzhuter C, Weber P, Scheurlen M.

Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: a family study.

Gut 1997; 40:481-484.

Seibold F., Hufnagl R., Scheurlen M.:

Differentialdiagnose chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

Fortschritte der Medizin 117:42, 1999.

Sendid B, Colombel F, Jaquinot PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, Lucidarme D, Camus D, Poulain D.

Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease.

Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1996;3:219-226.

Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cartot A, Grandbastien B, Poulain D, Colombel JF.

Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease.

Am. J. Gastroenterol. 1998;93:1306-1310.

Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI, Yang H, Sutherland LR, McElree C, et al.

Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity.

Gastroenterology 1992; 103:456-461.

Shanahan F:

Antibody 'markers' in Crohn's disease: opportunity or overstatement?
Gut 1997; 40:557-558.

Shanahan F:

Probiotics and inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale?
Inflamm Bowel Dis. 2000; 6:107-115.

Shanahan F:

Crohn's disease.
Lancet 2002; 359:62-69

Sherman F:

An Introduction to the Genetics and Molecular Biology of the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*
Internetquelle:
http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/sherman_f/yeast/index.html

Sicilia B, Lopez Miguel C, Arribas F, Lopez Zaborras J, Sierra E, Gomollon F:

Environmental risk factors and Crohn's disease: a population-based, case-control study in Spain.
Dig. Liver Dis. 2001; 33:762-767.

Softley A, Clamp S E, Watkinson G, Bouchier I A D, Myren J, De Dombal.

The natural history of inflammatory bowel disease. Has there been a change in the last 20 Years?
Scandinavian Journal of Gastroenterology. Band 23 suppl. 144. 1988, S.20-23, Zei.

Sonnenberg A, Mc Carthy DJ, Jacobsen SJ.

Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States.
Gastroenterology 100:143-149 , (1991)

Spengler U.

Atypical antineutrophil cytoplasmatic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel disease and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins.
Hepatology 1998 Aug;28(2):332-40

Stöcker W., Otte M., Ulrich S., Stocker K., Jantschek G.:

Autoantibodies against the exocrine pancreas and against intestinal goblet cells in the diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis.
Dtsch Med Wochenschr 109:1963-1969, 1984.

Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stocker K, Jantschek G, Scriba PC.

Autoimmunity: Pancreatic juice in Crohn's disease.
Scand. J. Gastroenterol. 1987;22:41-52.

Stöcker W, Otte M, Ulrich S, et al.

Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease.

Scand. J. Gastroenterol. 1987;139:41–52.

Subhani J, Montgomery SM, Ounder RE, Wakefield AJ:

Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel disease.

Gut 1998; 42:A40

Sutton C. L., Yang H., Li Z., Rotter J. I., Targan S. R., Braun J.:

Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in affected and unaffected relatives of patients with Crohn's disease.

Gut 46:58-63, 2000.

Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H:

Mucosal flora in inflammatory bowel disease.

Gastroenterology. 2002; 122:44-54.

Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ.

Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50 kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines.

Gastroenterology 2000 Aug;119(2):310-22

Terjung B, Herzog V, Worman HJ, Gestmann I, Bauer C, Sauerbruch T, Spengler U.

Atypical antineutrophil cytoplasmatic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel disease and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins.

Hepatology 1998 Aug;28(2):332-40

Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ:

Genetics versus environment In inflammatory bowel disease: results of a British twin study.

Br. Med. J. 1996; 312:95-96.

Török HP, Glas J, Gruber R, Brumberger V, Strasser C, Kellner H, et al.

Inflammatory Bowel Disease-Specific Autoantibodies in HLA-B27-Associated Spondyloarthropathies: Increased Prevalence of ASCA and pANCA.

Digestion 2004; 70:49-54.

Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B:

Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking.

Gut 1988; 29:990-996.

Tysk C, Riedesel H, Lindberg E, Panzini B, Podolsky DK, Jarnerot G:

Colonic glycoproteins in monozygotic twins with inflammatory bowel disease.

Gastroenterology 1991; 100:419-423.

Uzan A, Jolly D, Berger E, Diebold MD, Geoffroy P, Renard P, Vandromme L, Bourgeois L, Ramaholimihaso F, Bouche O, Zeitoun P, Cadiot G, Thieffin G:
Protective effect of appendectomy on the development of ulcerative colitis. A case-control study.
Gastroenterol Clin Biol. 2001; 25:239-242.

Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel V, Bossuyt X, Geypens B, Rutgeerts P.
Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, phenotypes of IBD, and intestinal permeability: A study in IBD families.
Inflamm. Bowel. Dis. 2001;7:8-15.

Wehkamp J, Schmid M, Stange EF.
Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease.
Curr Opin Gastroenterol. 2007 Jul;23(4):370-8

Wirtz S, Neurath MF:
Animal models of intestinal inflammation: new insights into the molecular pathogenesis and immunotherapy of inflammatory bowel disease.
Int J Colorectal Dis, 2000; 15:144-160.

Lebenslauf



Henrik-Christian Carl Hollay
Stiftsbogen 45
81375 München
Tel.: 0049 – 89 - 74371804
Mobil: 0049 – 171 - 4660077
E-Mail: hollay@gmx.de

- Geb. am 17.6.1977
- Geburtsort: München
- Religion: evangelisch-reformiert
- Eltern:
 - Dr. Frederic W. Hollay
geb. 1.11.1945
Beruf: Zahnarzt
 - Susanne Thiemann-Hollay, geborene Thiemann
Geb. 1.7.1950
Beruf: Praxismanagerin
- Geschwister:
 - Henner-Christopher Constantin Hollay
Geb. 5.5.1981
 - Henrietta-Constanze Carolin Hollay
Geb. 25.2.1988
- ***Schulbildung:***
 - 1987-96 Ludwigsgymnasium München
 - Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
- ***Wehrersatzdienst:***
 - 1996-97 Medizinische Klinik Innenstadt der LMU München,
Station 21 unter Leitung von Prof. Dr. Scriba, als
Pflegediensthelfer

- **Hochschulbildung:**

November 1997:

Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

April 1999:

Naturwissenschaftliche Vorprüfung

April 2001:

Zahnärztliche Vorprüfung

April - Oktober 2004:

Zahnärztliche Prüfung

November 2004 – Oktober 2006:

Vorbereitungsassistenzzzeit zum Erwerb der Niederlassungsberechtigung im
Bezirk München – Oberbayern

- **Assistenzzeit**

1. November- 31. Dezember 2004:

Beginn der Assistenzzeit als Vorbereitungsassistent in der Praxis
Dr. Frederic W. Hollay

1. Januar 2005 – 28.2.2006:

Tätigkeit als Vorbereitungsassistent in der Praxis
Dr. Susanne M. Hillenbrand

1. März 2006 – 30.5.2006:

Tätigkeit als Vorbereitungsassistent in der Praxis Wolfgang Weinfurter

1. Juni 2006 – 11.07.2007

Tätigkeit als Vorbereitungsassistent in der Praxis Dr. Frederic W. Hollay

Seit 12.07.2007

Zulassung als niedergelassener Zahnarzt in der Gemeinschaftspraxis
Dr. Frederic W. Hollay, ZA Henrik-Christian Hollay

München, 01.10.2007

Henrik-Christian Hollay

Danksagung

Herrn Prof. Dr. C. Folwaczny danke ich für die Bereitstellung des Themas, sowie für die Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit

Frau Dr. N. Noehl danke ich für die zur Verfügung gestellten Daten über das Patientenkollektives ihrer Dissertationsschrift.

Mein Dank gilt auch den zahlreichen Patienten und insbesondere den Angehörigen, die sich mit großem Interesse an dieser Untersuchung beteiligten, ohne deren Hilfe diese Erhebung nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Eltern möchte ich für den mentalen Zuspruch und die umfassende Unterstützung meiner Arbeit und ganz besonders danken.